UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1948 N. 118

CONTRIBUTION
à l'Etude de la Fonction Rénale
par
une épreuve de surcharge Hydro-Uréique

THESE

Pour le Doctorat de l'Université

(Mention Pharmacie)

Présentée et soutenue publiquement en juillet 1948

PAR

Georges DROUILLES

Pharmacien

Diplômé du Cours de Perfectionnement de Chimie Biologique
Diplômé de Sérologie et de Prophylaxie Vénérienne
Diplômé de l'Institut d'hydrologie
Croix de Guerre

Membres du Jury

MM.	VALDIGUIÉ	*Président*
	RISER	
	BRUSTIER	*Assesseurs*
	DELAS	
	AUVERGNAT	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU VIGUIER
6, rue Ninau, 6

1948

Contribution à l'étude de la fonction rénale par une épreuve de surcharge hydro-uréique

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1948 N. 118

CONTRIBUTION
à l'Etude de la Fonction Rénale
par
une épreuve de surcharge Hydro-Uréique

THESE

Pour le Doctorat de l'Université

(Mention Pharmacie)

Présentée et soutenue publiquement en juillet 1948

PAR

Georges DROUILLES

Pharmacien

Diplômé du Cours de Perfectionnement de Chimie Biologique
Diplômé de Sérologie et de Prophylaxie Vénérienne
Diplômé de l' nstitut d'hydrologie
Croix de Guerre

Membres du Jury

MM.	VALDIGUIÉ	*Président*
	RISER	*Assesseurs*
	BRUSTIER	
	DELAS	
	AUVERGNAT	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU VIGUIER
6, rue Ninau, 6

1948

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM. CALVET.
ASSESSEUR	LEFEBVRE
Doyens honoraires	BARDIER. GORSE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DALOUS	MM. RISPAL	MM. MERIEL	MM. MAURIN
	LAFFORGUE	CAUBET	RIBAUT
	ARGAUD		SERR

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM. RISER.
Clinique médicale	TAPIE (J.) ROQUES.
Clinique obstétricale	GARIPUY.
Physiologie	SOULA.
Clinique chirurgicale et du Cancer	DUCUING.
Physique biologique et médicale	BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologique	LEFEBVRE. CLERMONT
Anatomie	VALLOIS
Histoire naturelle	DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL.
Pharmacie	CAUJOLLE.
Pathologie interne	MOREL
Bactériologie, hygiène, médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopedie	VIRENQUE
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.).
Matière médicale	VINCENT
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL (P.).
Anatomie pathologique	FABRE (J.)
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale	CALVET
Clinique ophtalmologique	CALMETTES.
Chimie biologique	VALDIGUIE (P.)
Médecine légale et Médecine du Travail	PLANQUES
Histologie et Embryologie	BROUSSY.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	BAISSET
Obstétrique	GUILHEM
Anatomie	COULOUMA

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Histologie	MM. BIMES, ch. de t.
Anatomie	LAZORTHES
Médecine	GADRAT DARNAUD GERAUD DARDENNE LAPORTE
Chirurgie	GRIMOUD RIEUNAU DIEULAFE DAMBRIN (P.)
Ophtalmologie	DEODATI
Physique médicale	MARQUES
Pharmacie	COUTURIER
Chimie générale phamaceutique	BLANC
Histoire naturelle et pharmaceutique	Mme DULUCQ-MATHOU
Odonto-Stomatologie	CADENAT.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sage-femmes	MM. GARIPUY.
Cours d'anatomie physiologique et pathologie élémentaire aux élèves sages-femmes	GUILHEM.
Chimie biologique	VALDIGUIE (P.).
Chimie pathologique	VALDIGUIE (P.)
Chimie minérale	BLANC.
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT
Dermatologie et Syphiligraphie	BAZEX
Législation pharmaceutique	BOUISSET.
Microbiologie	BOUISSET.
Clinique de la Tuberculose	MOREL DAMBRIN (P.)
Parasitologie	LASSERRE
Botanique et Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU.
Chimie analytique	MM. BLANC.
Médecine Sociale et du Travail et Assurances Sociales	BOUNHOURE
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS.
Pharmacodynamie	BOUNHOURE
Bactériologie et Hygiène	LAPORTE
Urologie	LHEZ
Ophtalmologie	DEODATI
Neuro-chirurgie	LAZORTHES.
Clinique O.R.L.	CLAUX
Secrétaire de la Faculté	DUCROS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891)

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

Bien faible témoignage d'affection
et de reconnaissance.

A MA SŒUR ET A MON BEAU-FRERE

A TOUS LES MIENS

AU DOCTEUR SEBASTIEN SANTA

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR VALDIGUIE

Professeur de Chimie biologique

A MON JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RISER

Professeur de Clinique
Neurologique et psychiâtrique
Officier de la Légion d'honneur
Médaille militaire

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRUSTIER

Professeur de Chimie et de Toxicologie
Officier de la Légion d'honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELAS

Professeur d'Histoire Naturelle

MONSIEUR LE DOCTEUR AUVERGNAT

Chargé des fonctions d'agrégé

A MADAME LAFFONT-MESTRE

Ex-chef de travaux de Chimie biologique

A TOUS MES MAITRES DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Avant-propos

Nous sommes heureux de consacrer les premières lignes de ce travail à un témoignage de reconnaissance envers tous nos Maîtres de la Faculté et envers tous ceux qui — nombreux — ont facilité nos recherches.

Notre gratitude va particulièrement à :

M. le Professeur VALDIGUIÉ, qui a bien voulu nous accueillir dans son laboratoire et nous faire l'honneur de présider cette thèse. Ce travail, inspiré par lui, a été réalisé sous sa haute direction. Il nous a témoigné en toutes occasions la sollicitude la plus bienveillante, nous aidant de ses encouragements, de ses précieux conseils, nous montrant l'exemple. Nous sommes heureux, Maître, de vous témoigner notre gratitude et notre respectueux attachement.

M. le Professeur RISER qui, par ses importants travaux sur l'hypertension artérielle, s'est intéressé depuis longtemps à l'exploration fonctionnelle des reins et nous a fait le très grand honneur d'appartenir au jury de cette thèse après nous avoir ouvert avec la plus grande amabilité, ses services à l'hôpital.

M. le Professeur BRUSTIER, qui nous a toujours témoigné au cours de nos études une très grande et cordiale bienveillance.

M. le Professeur DELAS, qui nous a fait l'honneur de nous acorder son estime, nous a encouragé, nous a toujours montré la plus extrême bienveillance.

M. le Docteur AUVERGNAT, qui nous a souvent manifesté son aimable sympathie.

Nous n'aurions garde d'oublier : M. le Professeur CATHALA, professeur à l'Institut de Chimie de Toulouse. Il a été des plus obligeants pour nous.

MM. les Professeurs LEFÈBVRE, ROQUES, SOREL.

M. le Professeur agrégé GÉRAUD, qui nous ont si aimablement accueillis dans leurs services.

Mme LAFFONT-MESTRE nous a honoré d'une amitié précieuse. Ses conseils nous ont été en maintes occasions, d'un grand secours.

MM. les Docteurs CASTAGNIER, SANGUES, le médecin-capitaine COMPTOUR, le pharmacien-commandant TOULOUSE, qui ont grandement facilité notre expérimentation.

MM. les docteurs CARRIÈRE et AUFFRET ainsi que le personnel des services où nous avons travaillé ont droit à tous nos remerciements.

Introduction

Le problème de l'exploration fonctionnelle du rein a préocupé depuis longtemps les cliniciens et les biochimistes.

Même lorsqu'on limite l'étude du fonctionnement rénal à l'excrétion de l'urée et de l'eau, il est difficile de choisir entre de nombreuses méthodes celles qui permettent de juger le plus complètement et le plus simplement, la valeur fonctionnelle de l'organe d'élimination. En France, la « Constante d'Ambard », outre-Atlantique le « Charance-test de Van Slyke » sont le plus souvent utilisés. Mais, ces procédés d'exploration ont mérité quelques critiques, la plupart de peu d'importance, certaines plus valables.

Nous avons pensé qu'il serait utile de compléter ou de perfectionner ces épreuves d'exploration qui, ont le tort de considérer le fonctionnement rénal sous un angle trop statique. Pour mieux tenir compte du perpétuel échange de matière et d'énergie qui caractérise le métabolisme de toutes les cellules et de tous les organes, et pour se placer à un point de vue plus dynamique et plus physiologique, nous avons essayé d'explorer le rein par la Constante

d'Ambard au moment même où une surcharge hydro-uréique augmentait le travail de l'organe.

C'est l'étude d'un tel problème : physiopathologique, biolochimique et clinique, que nous abordons dans notre thèse.

Notre travail comprendra :

Une première partie consacrée à l'examen des principales épreuves étudiant la fonction uréo-excrétrice du rein.

Une seconde partie où sont présentées nos recherches personnelles. Nous exposons là, les techniques clinique et chimique utilisées, les résultats expérimentaux obtenus et leur interprétation.

Plan d'étude

PREMIERE PARTIE

EPREUVES ETUDIANT LA FONCTION URÉO-EXCRÉTOIRE DU REIN

CHAPITRE PREMIER

Epreuves étudiant les Éliminations Uréique, Hydrique et Hydro-Uréique

CHAPITRE II

Constante d'Ambard et Surcharge Hydro-Uréique

II[e] PARTIE

RECHERCHES PERSONNELLES

CHAPITRE PREMIER

Les techniques employées

Technique clinique

Techniques chimiques

CHAPITRE II

Résultats Expérimentaux et Interprétation

I[e] Série d'expériences

II[e] Série d'expériences

III[e] Série d'expériences

CONCLUSIONS

PREMIÈRE PARTIE

Les épreuves explorant la fonction uréo-excrétoire du Rein

CHAPITRE PREMIER

Épreuves étudiant les éliminatoires uréiques, hydriques et hydro-uréiques

Depuis la fin du XIXe siècle, divers auteurs ont proposé un grand nombre d'épreuves pour explorer le fonctionnement du rein.

Ce problème d'exploration est difficile. La fonction rénale est, en effet, fort complexe et cette complexité est accrue par l'intrication des métabolismes de divers organes ou appareils : foie, cœur, glandes endocrines, tissus. Cependant, après que WIDAL ait individualisé les grands syndromes rénaux, l'élimination de l'urée a été considérée comme un des éléments primordiaux de la fonction rénale. L'urée étant quantitativement et qualitativement la plus importante des substances azotées que le rein élimine, c'est à l'étude de l'excrétion

uréique que les auteurs se sont à juste titre attachés tout d'abord.

Avant de passer en revue un certain nombre de procédés d'exploration fonctionnelle du rein utilisant l'excrétion uréique, nous tenons à préciser un point essentiel.

La connaissance de l'excrétion rénale d'une substance donnée ne permet pas de connaître le mode d'élimination d'un autre composé.

Comme l'écrivait AMBARD, dans la « Physiologie normale et pathologique des Reins (3) » le rein applique à l'excrétion de chaque substance une activité de concentration spéciale qu'il ne saurait faire passer d'une substance à une autre », ou encore « les divers actes secrétoires du rein présentent une indépendance qui semble complète ».

C'est donc la seule fonction uréo-excrétoire du rein que nous comptons étudier.

1° L'étude de cette fonction uréo-excrétoire doit consister essentiellement à suivre l'élimination de l'urée par le rein dans des conditions expérimentales déterminées. Divers auteurs se sont attachés à ce problème.

2° Mais l'urée éliminée est véhiculée par l'urine. A côté des déchets azotés, le rein élimine aussi de l'eau. Les trois constituants fondamentaux de l'urine sont : eau, déchets acides et déchets azotés.

On pouvait difficilement séparer l'étude de l'eau de celle de l'urée, car il est logique de penser que l'élimination d'une substance peut être influencée par la quantité du véhicule qui la transporte. AMBARD a montré depuis déjà longtemps que la concentration uréique urinaire est régie entre autres facteurs par la quantité d'eau que le rein secrète.

Aussi, nombre d'expérimentateurs se sont-ils attachés tout particulièrement au problème de l'élimination de l'eau.

3° Enfin, certains physiologistes établirent que, par une coïncidence inattendue et assez exceptionnelle, certains colorants s'éliminaient comme l'urée. L'étude de cette élimination peut dans certaines conditions donner une idée de l'excrétion uréique.

Epreuves étudiant uniquement l'Urée

Pour juger de la fonction uréo-excrétrice du rein il était logique de suivre l'excrétion de l'urée elle-même.

Une expérience des plus simples semblait être d'établir le bilan uréique c'est-à-dire la comparaison des quantités d'urée ingérées directement ou indirectement (protéines) par un sujet soumis à un régime déterminé, à celles retrouvées dans les urines. Influencés par « l'épreuve de chlorurie alimentaire », Achard et Paisseau proposèrent « l'épreuve de l'azoturie alimentaire ».

I. — *Epreuve d'Achard et Paisseau*

Elle consiste à faire ingérer 20 gr. d'urée à un sujet mis à un régime donné et à suivre le rythme de son élimination. Celle-ci est rapide pour un rein normal et très retardée et prolongée pour un rein déficient.

Mais, très vite des objections majeures surgirent. Cette méthode ne pouvait procéder que d'une connaissance superficielle, à l'époque, du métabolisme complexe de l'urée. L'élimination varie d'un jour à l'autre et aux différentes heures de la journée. Il

y a d'autre part dislocation des protides tissulaires, et le foie joue un rôle capital. L'épreuve ne pouvait donc donner que des renseignements très vagues sur le bilan azoté et sur la fonction uréo-excrétrice du rein.

Il fallait rechercher un système de référence plus précis. On crût le trouver dans la détermination du taux de l'urée sanguine.

II. — *Taux de l'urée sanguine*

Le rein épure le sang de son urée ; c'est un fait bien connu que l'azotémie augmente quand le rein est déficient. L'azotémie est donc la plupart du temps un indice d'une mauvaise élimination de l'urée.

Mais, comme on le démontra les hyperazotémies ne sont pas toujours d'origine rénale. Il peut y avoir autodestruction tissulaire dans certaines maladies, dans des cas d'empoisonnement. On peut avoir affaire à une stimulation des fonctions hépatiques. Des hyperazotémies peuvent apparaître dans certaines déperditions salines. Dans les oliguries notamment les oliguries cardiaques, la fonction uréo-excrétrice peut être satisfaisante et l'azotémie s'élève cependant. Inversement la déficience rénale pourrait être marquée par une hypoazotémie due à une insuffisance hépatique, à une polyurie, à un régime hypoazotée. Toutes ces causes sont extra-rénales.

Il parut donc, que, à côté de l'azotémie il fallait étudier l'excrétion uréique urinaire et que l'on ne pouvait négliger les renseignements fournis par celle-ci. Ce fut un progrès sensible dans l'exploration fonctionnelle du rein.

AMBARD, qui mit en lumière cette notion capitale, a trouvé que la concentration uréique peut atteindre un maximum. Elle est utile à connaître car elle est liée à la qualité du parenchyme rénal. Cette concentration uréique maximum est indépendante de la quantité de parenchyme rénal travaillant, de la quantité d'urée éliminée, des autres substances simultanément excrétées, du système nerveux. La valeur d'un rein pourra donc se mesurer à son pouvoir de concentration maximum, les « concentrations fortuites » étant, en effet, trop variables.

Le procédé de LEGUEU, AMBARD et CHABANIER qui permet de connaître la concentration uréique maxima est basé sur cette idée.

III. — *Procédé de Legueu, Ambard et Chabanier* (20)

Il consiste à faire ingérer le coagulum de 3 à 4 litres de lait débarassé de son sérum et additionné de sucre. Les deux premiers jours le sujet absorbe ce coagulum sans boire, le troisième jour il peut boire par petites quantités. On a ainsi une alimentation pauvre en chlorures et en eau, riche en urée. Au troisième jour, en général, la concentration maxima dans l'urine est atteinte. Elle varie selon l'état anatomique et fonctionnel des reins. Pour AMBARD, cette concentration maxima est normale aux environs de 56 gr. p. 1.000. Au-dessous de 40 gr. p. 1.000, il y a insuffisance de la fonction uréo-excrétrice.

Outre le fait que cette méthode est longue et incommode pour le patient, elle appelle des observations d'ordre général que nous indiquerons après avoir mentionné une épreuve similaire : celle de CASTAIGNE.

IV. — *Epreuve de Castaigne* (9)

Alors que la méthode précédente s'emploiera chez des sujets à diurèse normale ou augmentée, « l'épreuve de l'urée » de CASTAIGNE sera appliquée de préférence à des oliguriques.

Au régime normal on ajoute 20 gr. d'urée par jour. Dans les urines recueillies au bout de 24 heures, on établit la concentration uréique. La concentration est maxima et forme un plateau vers le troisième jour. L'interprétation est identique à celle du procédé précité. L'épreuve demande elle aussi trois jours.

Ces deux épreuves ne s'intéressent qu'à l'urée urinaire. Elles ne font aucune place au rôle joué par l'eau, facteur des plus importants dans l'élimination uréique, comme le souligne AMBARD. Elles ne renseignent, par conséquent, que partiellement sur la fonction uréo-excrétrice du rein. AMBARD d'ailleurs, ne voit dans la concentration de l'urée, qu'un des éléments de cette fonction. La concentration maxima ne suffit à elle seule à juger de la fonction uréo-excrétrice. Il n'utilise le procédé qu'il établit avec LEGUEU et CHABANIER, que dans la mesure où il étudie la concentration uréique urinaire.

La diurèse commence à être envisagée dans le test de Mac LEAN et de DE WESSELOW. Mais, elle n'a, pour eux, une importance que dans la mesure où la polyurie fausse les résultats de la concentration.

V. — *Test de Mac Lean et De Wesselow* (21-22)

Mac LEAN *et* DE WESSELOW se proposent de déterminer la concentration de l'urée dans l'urine

seule, et cela dans certaines conditions. Ils s'assurent qu'il y a une quantité suffisante d'urée à éliminer. Pour cela, ils administrent 15 gr. d'urée dans 100 cm³ d'eau. Ils examinent la concentration deux heures après l'absorption : si elle s'est élevée de 2 % le fonctionnement rénal est satisfaisant. La polyurie fausse l'épreuve qui, pour les auteurs, ne peut donner des résultats valables, quand le volume urinaire de la deuxième heure dépasse 150 cm³.

Mais, ces auteurs n'ont pas envisagé le cas de l'oligurie. Celle-ci peut entraîner une augmentation notable de la concentration uréique urinaire, alors que dans d'autres cas, un oligurique à azotémie élevée peut éliminer l'urée à une concentration normale ou quasi-normale.

L'épreuve qui ne tient compte ni de l'azotémie ni du volume d'urine émis (s'il est inférieur à 150 cm³ par heure), est incapable de donner une idée exacte de la fonction uréo-excrétrice. Comme le remarque Van Slyke (32) l'interprétation des tests de concentration de l'urée urinaire est « incertaine à moins que l'urée sanguine et le volume d'urine ne soient aussi connus ».

Pour Mac Lean et de Wasselow, la polyurie est un agent de perturbation du test. Cette polyurie a une importance bien plus considérable dans l'épreuve de King où elle devient un véritable signe clinique.

VI. — *Epreuve de King* (19)

Les trois dernières méthodes d'exploration permettent d'examiner la concentration urinaire, King dans son « épreuve de tolérance à l'urée » propose

d'étudier la valeur de l'épuration sanguine par le rein en examinant l'azotémie et le volume des mictions de 14 heures.

L'épreuve est fondée sur un fait établi par de nombreux auteurs et exprimé par AMBARD sous la forme : $\frac{D}{\sqrt{C_1}} = \frac{D'}{\sqrt{C}}$ où D et D' sont les débits et C et C' les concentrations.

Le patient a été privé de dîner, il a bu modérément. Sa vessie vidée, on établit l'azotémie. Il ingère aussitôt 1 gr. d'urée par 10 kgs de poids, dans 250 cm³ environ de limonade sucrée. Il reste au lit 14 heures. On mesure ses urines pendant ce temps. Au bout des 14 heures, on fait un deuxième prélèvement sanguin. L'azotémie est revenue à la valeur initiale chez le sujet normal. Dans les cas pathologiques elle est plus élevée. Cette élévation du taux de l'urée sanguine pourrait avoir une origine extra-rénale. L'insuffisance uréo-excrétrice est confirmée par une polyurie existant d'après KING à partir d'un volume de 750 cm³ d'urine. Cette polyurie d'ailleurs, même seule, est signe d'une altération du pouvoir de concentration du rein.

On pourra alors remarquer qu'il y a quelquefois des azotémies élevées sans polyurie ou même accompagnées d'oligurie légère.

Par cette méthode on pourrait parfois déceler une insuffisance uréo-excrétoire, mais on ne peut déterminer d'une façon précise la gravité de cette insuffisance fonctionnelle.

KING, comme on le voit, acorde à l'eau la place importante qui lui revient. Poussant plus loin dans cette voie, de nombreux auteurs ont pensé que le rôle de l'eau dans l'élimination rénale méritait une étude particulière.

Epreuves étudiant l'Eau seule

Dans son épreuve de « polyurie expérimentale », Albarran s'ntéresse aussi à l'excrétion de l'urée. Mais, il ne lui accorde qu'une importance partielle car il considère surtout l'élimination d'une surcharge d'eau comparée à celle de l'urée et du chlorure de sodium:

I. — *Epreuve d'Albarran* (2)

On considère chez le sujet étudié, le volume d'urine recueilli par sondage pendant une demi-heure. On détermine la teneur en chlorures et en urée. Après ingestion de 600 cm^3 d'eau, les urines sont prélevées pendant 5 demi-heures succesives et on étudie les débits aqueux, chloruré, uréique. Pour l'eau et l'urée qui nous intéressent, à l'état normal, le volume urnaire augmente après ingestion d'eau atteignant un maximum dans la deuxième ou troisième demi-heure. Le débit de l'urée augmente parallélement et sa concentration diminue.

A l'état pathologique, le rein est beaucoup moins souple, il a une élimination qui varie peu. La diurèse et le débit uréique sont pratiquement inchangés.

Cette épreuve d'un incontestable intérêt, met en évidence le rapport existant entre le volume de la diurèse et la concentration uréique. Mais, elle aussi ne pourra donner qu'une vue partielle du fonctionnement rénal. Elle ne tient pas compte du taux de l'urée sanguine et elle ne considère que les variations de la concentration uréique sans insister suffisamment sur un facteur essentiel de la qualité du rein : la bonne ou la mauvaise concentration.

L'excrétion hydrique est aussi étudiée par le test de PAILLARD.

II. — *Epreuve de Paillard*

On opère sur les urines des 24 heures recueillies après avoir fait absorber 600 gr. d'eau à trois reprises. On étudie le volume des urines en le comparant à la quantité d'eau absorbée, la densité, le pH. Chez le rein malade, la diurèse est décalée par rapport à l'eau ingérée. On se borne ainsi à la seule étude de la diurèse et de l'ensemble des substances dissoutes.

L'épreuve de VAQUEZ et COTTET appose des renseignements plus complets et plus précis sur le mouvement de l'eau.

III. — *Epreuve de Vaquez et Cottet* (36)

Elle dure quatre nycthémères. Le sujet pendant chacun d'eux fait trois repas, dont on fixe soigneusement la composition. Pendant deux jours, on recueille les urines en trois parts : matinale, diurne, nocturne. Les deux derniers jours on fait avaler 600 cm³ à 7 heures du matin. Le troisième jour, le patient se lève aussitôt après l'absorption de l'eau, le quatrième il reste couché. On recherche l'effet polyurique dans les urines du matin. On détermine non seulement l'effet polyurique de la surcharge d'eau comme chez ALBARRAN, mais aussi l'effet de l'orthostatisme sur cette polyurie, l'importance relative des mictions diurnes et nocturnes, la densité urinaire dont les variations tiennent surtout aux chlorures, d'après les auteurs. Cette épreuve permet de différencier « le type néphropathique du type cardiopathique ». Elle est re-

marquable à ce point de vue. Mais il est évident qu'elle ne permet pas une détermination approfondie du pouvoir d'épuration d'un rein. De plus, elle est longue, minutieuse, compliquée. C'est pourquoi il est intéressant de noter que l'étude simultanée de ce pouvoir de concentration et de cette perméabilité rénales a aussi été entreprise par VOLHARD. Il essaie de le faire dans deux épreuves : épreuve de concentration et épreuve de dilution.

IV. — *Epreuve de Volhard* (37 et 38)

Moins longue que la précédente, elle est très pénible pour le patient et peu commode.

Le sujet à jeun, vessie vidée, absorbe 1 litre et demi d'eau en 3/4 d'heure. Il reste au lit toute la journée. On mesure le volume et la densité de chaque miction.

On lui donne alors un repas sec, strictement dépourvu de liquide, il reste 24 heures à cette diète sèche, sévère. La densité des mictions témoin de la concentration, augmente. Le sujet normal ne perd pas beaucoup de son poids, et, en principe n'a pas très soif.

Dans l'insuffisance rénale, il y a mobilisation du liquide intertitiel pour compenser la concentration rénale déficiente. D'où, perte de poids et soif. Dans ce cas, la surcharge d'eau s'est éliminée plus lentement.

D'autres épreuves nous ont séparément apporté ces renseignements. Ils ont ici l'avantage d'être réunis dans un même examen. VOLHARD tient compte de la concentration et de la diurèse, mais ne fait pas intervenir le facteur sanguin. On peut

aussi se demander si cette épreuve ne s'éloigne pas trop des conditions physiologiques normales. Enfin, la concentration moléculaire globale peut ne pas coïncider avec la concentration uréique.

L'eau et l'urée n'ont pas été les seules substances étudiées pour juger de la valeur uréo-excrétrice du rein. On a étendu cet examen à des substances étrangères à l'organisme. Comme certains colorants. Ce sont les méthodes d'élimination provoquée.

Procédés d'Élimination provoquée

On a établi que des substances, comme le bleu de méthylène ou la phénolsulfonephtaléine s'éliminaient comme l'urée, car, comme elle, elles sont sans seuil. Elles sont par conséquent de bons témoins du fonctionnement rénal. La première en date est celle d'Achard et Castaigne.

I. — *Epreuve d'Achard et Castaigne* (1)

Elle consiste à faire une injection intra-musculaire d'une soluton de bleu de méthylène et à recueillir les urines du sujet au bout d'un temps donné. Le bleu de méthylène donne une coloration à ces urines que l'on compare à des urines-témoin additionnées de la même quantité de bleu que celle injectée. L'intensité de la couleur est proportionnelle à la valeur fonctionnelle du rein. Une autre substance d'élimination provoquée : la phénolsulfonephtaléine a été proposée en 1913 pour remplacer le bleu de méthylène dont l'élimination est influencée par des facteurs extra-rénaux.

II. — *Epreuve à la phénolsulfonephtaléine*

ROWNTREE et GERAGHTY (33) pensaient à tort que son élimination était moins influencée par des causes extra-rénales.

Comme pour le bleu on fait une injection intra-musculaire, ou intra-veineuse, selon la modification de PASTEUR VALLERY RADOT (27). Ce qui permettra de faire l'épreuve en 1/4 d'heure au lieu de 70 minutes. On recueille les urines que l'on alcalinise et on compare au colorimètre la couleur rouge avec celle d'urines-témoin convenablement traitées et alcalinisées.

Comme on l'a dit souvent, ces deux épreuves sont précieuses, mais ne sauraient à elles seules permettre d'apprécier la valeur fonctionnelle d'un rein. On est obligé de recourir simultanément à d'autres méthodes.

Cette revue rapide de diverses techniques d'exploration de la fonction rénale et plus particulièrement de l'excrétion uréique, nous permet de voir que, parmi elles, aucune méthode n'envisage en même temps, systématiquement, et en essayant de donner à chacun la place qui lui revient les trois facteurs suivants : l'urée urinaire, le volume des urines, l'urée sanguine.

ÉPREUVES ÉTUDIANT L'URÉE URINAIRE, LA DIURÈSE ET L'URÉE SANGUINE

Un incomparable progrès a été réalisé avec les travaux d'AMBARD. Son premier mérite est d'avoir fait une étude comparée de l'urine et du sang qui lui a permis d'établir une formule mathématique : c'est la Constante d'AMBARD. Par la suite, un test

voisin : le « Clearance test de Van SLYKE D, que nous devons maintenant rappeler, a été proposé.

La Constante d'Ambard (3)

AMBARD, en étudiant le fonctionnement rénal, a mis en lumière plusieurs points importants, en particulier les notions de concentration et de débit. Il eut l'idée de faire intervenir concurremment, pour juger du fonctionnement rénal : concentration urinaire, débit et taux de l'urée sanguine. Ambard y a été amené en examinant d'une part les rapports entre les concentrations urinaires et les taux d'urée sanguine, d'autre part le lien unissant les débits et la concentration de l'urée urinaire. Il a dégagé des relations unissant entre eux ces différents facteurs. Rappelons les deux relations :

a) Lorsque le rein débite l'urée, à une concentration constante, le débit varie proportionnellement au carré de l'urée dans le sang.

b) Lorsque, avec une concentration d'urée constante dans le sang, le sujet débite l'urée à des concentrations variables, le débit de l'urée est inversement proportionnel à la racine carrée de la concentration de l'urée dans l'urine.

Dans des expériences où les 3 facteurs, urée du sang, débit et concentration urinaire varient, les 2 lois précédentes se vérifient.

AMBARD les réunit alors dans la formule :

$$\frac{U}{\sqrt{D\sqrt{\frac{C}{5}}}} = K$$

Rapidement, différentes sortes d'objections devenues classiques ont été adressées à la constante.

— Certaines critques perdent de leur valeur car elles proviennent d'erreurs de techniques de leurs auteurs. Ainsi, pour LUBLIN, il n'y aurait pas de loi de la sécrétion rénale, mais il effectue ses prélèvements immédiatement après ingestion d'eau et d'urée. Chacune des lois exprmées a été critiquée à la suite d'expériences consistant d'une manière générale à donner à un sujet de l'eau ou de l'urée.

AMBARD lui-même a répondu à ces critiques. Dans les cas d'ingestion d'eau les quantités données étaient trop grandes et parfois le temps attendu pour faire le prélèvement était trop long, ce qui faussait la comparaison avec l'azotémie.

Dans les cas de surcharge d'urée, de trop fortes azotémies ont pu altérer le rein ou bien la loi établie ne se vérifierait que dans certaines limites.

Une critique plus sérieuse et qui est d'ailleurs la plus fréquente a été formulée : on calcule le débit en le supposant — par convention — uniforme pendant 24 heures. Mais si le prélèvement est fait à un moment où il y a perturbation dans la miction (oligurie et polyurie), l'erreur ainsi faite est multipliée et étendue au nyctémère entier. Cette éventualité fréquente est une cause d'erreur particulièrement grave quand la miction a eu lieu à une heure d'oligurie relative. Le débit est ainsi accidentellement diminué.

La formule d'AMBARD est trop théorique. Le volume des 24 heures', tel qu'on le calcule, ne correspond pas à la réalité. Les mictions sont d'inégale importance dans une même journée. Cette critique a pu en amener une autre qui fait partie d'une série d'objections d'ordre plus général.

Certains physiologistes sont choqués que l'on ramène un fonctionnement complexe comme celui du rein à une expression mathématique à 3 variables :

— On a pu dire que le rein avait de nombreux suppléants pour éliminer l'urée : l'intestin, les glandes sudoripares, les glandes salivaires. Le fonctionnement de ces organes peut être variable et retentir de façon diverse sur la fonction uréo-excrétrice du rein.

Ces deux dernières objections ont pu d'ailleurs être faites à l'autre épreuve: le « clearance test » de VAN SLYKE, qui étudie aussi le rapport de l'urée sanguine et de l'excrétion uréique.

En résumé quelles critiques retiendrons-nous contre la C. A. ?

FEARON (12) a pu dire que dans des conditions normales l'élimination par la peau et l'intestin est négligeable.

Il est possible qu'une formule mathématique ne puisse pas traduire d'une manière absolue les phénomènes complexes du travail rénal. On ne saurait pour cela préférer *a priori* une épreuve moins complète que celle d'AMBARD ou de VAN SLYKE. Ces deux auteurs apportent un essai de déterminisme dans un problème compliqué. Ils résument dans un rapport l'état fonctionnel des reins.

— On peut ne pas tenir compte de l'objection selon laquelle le volume des 24 heures, tel qu'AMBARD le calcule, ne correspond pas à la réalité. Sans doute n'obtient-on pas le débit réel des 24 heures. Mais le débit uréique de la 2e miction représente une valeur exacte du fonctionnement rénal dans le temps de l'épreuve, sauf si la miction a été per-

turbée au moment du prélèvement. La C.A. mesure le rapport de l'urée sanguine à l'excrétion uréique durant le temps de l'expérience. Le fait de rapporter l'excrétion uréique à 24 heures apporte seulement un coefficient supplémentaire, mais qui ne diminue pas l'intérêt de l'épreuve. Si AMBARD avait calculé dans sa constante le débit uréique de 1 ou 2 heures exactement mesurées, la valeur absolue de la constante aurait été modifiée. Elle serait aux environs de 0,36 pour 70 minutes au lieu de 0,07 en 24 heures. Mais les variations pathologiques au-dessus de ces chiffres seraient exactement parallèles aux variations indiquées par AMBARD. La C.A. ainsi déterminée en 1 heure ou 70 minutes, nous paraîtrait très supérieure à la constante calculée pour un débit de 24 heures. Il nous semble regrettable qu'Ambard n'ait pas adopté une telle limitation dans le temps. « On comprend, cependant, que la valeur de l'unité de temps choisie n'ait en soi aucune importance, mais qu'il est seulement utile d'avoir une unité pour rendre les mesures comparatives. » On établit un rapport entre le sang et l'urine à un moment donné. Seul ce rapport est significatif. AMBARD insiste sur cette idée de rapport en spécifiant que l''urine et le sang doivent être « comparés simultanément » au cours d'une « courte diurèse ». C'est pourquoi l'épreuve de COTTET (10 et 11), intéressante par ailleurs, en comparant la totalité des urines, de la veille à une azotémie du jour de l'épreuve, rapporte un effet à une cause, qui en toute rigueur ne lui correspond pas.

— Par conséquent, une seule objection, la plus courante, semble devoir être considérée : les trou-

bles de l'élimination hydrique ôtent de leur valeur aux résultats de la constante d'AMBARD. L'oligurie ou la polyurie diminuent l'intérêt de cette épreuve. C'est cette seule critique que nous retiendrons.

De plus, les critiques exposées nous paraissent de peu de valeur à côté de l'intérêt de la constante. La C.A. renseigne sur la quantité et la qualité du parenchyme rénal. Elle est indépendante des autres substances simultanément excrétées avec l'urée. Il paraît inexact d'étudier la fonction uréo-excrétrice en séparant l'eau de l'urée. La constante réunit dans une même formule : concentration, débit et urée sanguine. Dans bien des cas elle mesure par un simple coefficient la capacité d'épuration du rein. Elle est toute indiquée pour une étude de l'excrétion uréique. Il semble donc que parmi toutes les épreuves explorant la fonction uréo-excrétrice, la C.A. est une des plus intéressantes et des plus spécifiques.

Le « clearance-test » de VAN SLYKE peut être comparé à la constante d'AMBLARD. Le « clearance test », comme la constante présente certains avantages : il permet une étude simultanée de l'azotémie, de la concentration uréique urinaire et de la diurèse.

Clearance test de Van Slyke (30, 31, 32)

VAN SLYKE critique le coefficient uréo-excrétoire d'AMBARD. Il n'admet que partiellement la 2e loi de ce dernier et il essaie de donner plus d'importance à la diurèse aqueuse dans l'appréciation de la fonction uréo-excrétoire du rein. La correction apportée par le volume d'urine dans la formule d'AMBARD n'est pas assez importante selon VAN SLYKE (30).

Cet auteur précise la valeur du débit de l'eau et considère le volume de sang épuré de son urée en une minute. (31)

Il envisage deux éventualités :

1° Le volume de la miction est égal ou supérieur à 2cm3 par minute chez un adulte, ou chez un enfant dont on tiendra compte de la taille. Le volume de sang ainsi épuré en une minute est d'environ 75 cm3. L'épuration de l'urée sanguine est une « épuration maxima ».. VAN SLYKE l'exprime par la formule

$$Em = \frac{C\ V}{U}$$

dans laquelle, en employant les mêmes initiales que dans l'expression de la C.A. :

C : Concentration de l'urée urinaire.

V : Volume de l'urine en cm3 par minute.

U : Taux de l'urée sanguine.

2° Le volume de la sécrétion urinaire est inférieur à 2 cm3 par minute chez un adulte ou chez un enfant après correcton due à la taille. L'épuration est proportionnelle à la racine carrée du volume urinaire. Le volume de sang épuré en une minute est de 54 cm2 en moyenne. L'épuration est une « épuration standard » qui s'exprime par la formule :

$$Es = \frac{C}{U}\sqrt{V}$$

Pour rendre les déterminations comparables « il est commode de calculer les deux épurations en

pourcentage d'épurations maxima et standard normales moyennes ». VAN SLYKE y voit un double avantage :

a) Les épurations standard observées « sont ainsi directement comparables » aux épurations maxima que l'on calcule quand le volume urinaire maxima que l'on calcule quand le volume urinaire dépasse 2 cm3 par minute.

b) « En outre, les valeurs pour cent ainsi calculées expriment directement des pourcentages de valeur rénale normale moyenne.

« Le pourcentage en épuration maxima normale moyenne est obtenu en divisant la valeur Em absolue par l'Em normale moyenne, 7,5, et en multipliant par 100. De même le pourcentage en épuration standard normale moyenne est obtenu en divisant l'Es absolue par 54 et en multipliant par 100 ».

Pourcentage en Em normale moyenne :

$$\frac{100\ CV}{75\ U} = 1.33\ \frac{CV}{U}$$

Pourcentage en Es normale moyenne :

$$\frac{100\ C\sqrt{V}}{54\ U} = 1,85\ \frac{C\sqrt{V}}{U}$$

Les pourcentages en « fonction rénale normale moyenne » varient entre 75 et 130 % selon les cas envisagés.

VAN SLYKE adopte donc pour base de comparaison : « une fonction rénale moyenne » à laquelle il rapporte tous les résultats obtenus. On peut ainsi déterminer la valeur fonctionnelle d'un rein donné.

L'auteur du « clearance-test » n'acorde pas une valeur absolue à la C.A. La C.A. n'est assez pré-

cise, selon lui, que dans la mesure où elle se rapproche de la formule de « l'épuration stantard ». (30)

VAN SLYKE (« en négligeant les constantes numériques ») écrit le coefficient d'AMBARD sous la forme :

$$K = \frac{U}{D\,1/2\ C\,1/4}$$

puisque $D = C \times V$

$$\frac{1}{K} = \frac{C\,3/4}{U}\sqrt{V}$$

et il rapproche cette expression de sa formule

$$Es = \frac{C}{U}\sqrt{V}$$

Pour VAN SLYKE « le facteur $\sqrt{v}$ est juste, seulement pour des volumes d'urine de moins de 2 cc. par minute ». Au delà ce terme $\sqrt{v}$ doit être remplacé par V et la formule devient :

$$Em = \frac{C.\ V.}{U}$$

« L'emploi de C 3/4 au lieu de C complique la formule plutôt qu'elle ne la précise. »

Néanmoins, des expérimentateurs, appliquant strictement le test de VAN SLYKE, ont trouvé des valeurs d'épuration anormales, inexplicables. C'est pourquoi une série d'auteurs anglo-saxons, notamment FOWWEATHER (16 et 17), PENINGTON (29), MORTON et NUSSEY (24) critiquèrent ce test et essayèrent de le perfectionner.

On ne saurait donc prétendre que l'épreuve de VAN SLYKE est moins irréprochable que celle d'AMBARD et inversement. Mais l'un et l'autre de ces coefficients présentent des avantages indiscutables sur les méthodes précédemment décrites. Ils résument dans un rapport l'état fonctionnel des reins. Ils réunissent en une seule formule les différents facteurs de l'épuration uréique. Les deux tests mettent en lumière l'interférence de ces facteurs. Dans certains cas cliniques chacun d'eux peut paraître utile. Loin de dénier à l'un des deux une valeur réelle dans l'exploration fonctionnelle du rein, nous rappellerons avec PASTEUR VALLERY-RADOT (28) que « les deux épreuves jugent la sécrétion uréique en fonction de facteurs différents ». Mais la C.A. semble renseigner d'une manière plus exclusive sur les rapports de l'azotémie et de la concentration, tandis que le test de VAN SLYKE permet de faire une part plus grande à l'influence du débit hydrique sur l'épuration sanguine. Il est difficile d'étudier le fonctionnement d'un organe comme le rein par une seule épreuve. C'est pourquoi les techniques d'exploration rapidement passées en revue peuvent, par certains de leurs aspects, présenter souvent un grand intérêt.

Ces raisons et l'utilité de la constante d'AMBARD nous ont amené à penser qu'il était intéressant d'étudier, dans certaines conditions, les perturbations de cette épreuve et si possible de tirer parti de cette étude pour une meilleure exploration fonctionnelle du rein.

CHAPITRE II

Constante d'Ambard et surcharge hydro-uréique

L'exploration de divers organes a nettement progressé en étudiant leur fonctionnement en période de surcharge. Des résultats intéressants ont été obtenus dans l'exploration du métabolisme des glucides et des protides. Pour le foie on a employé une surcharge de protides dans l'examen de la fonction protéique, des surcharges glucidiques pour la fonction glycopexique. Un procédé analogue a été utilisé pour la fonction chromagogue et la conjugaison. On a établi une exploration pancréatique par l'insuline et thyroïdienne par une surcharge iodée.

Pour le rein, l'idée de surcharge avait été mise en pratique depuis fort longtemps par de nombreux chercheurs. ACHARD et PAISSEAU, AMBARD, LEGUEU et CHABANIER, CASTAIGNE, KING, ALBARRAN, VOLHARD, entre autres, étudièrent ainsi le fonctionnement du rein. Mais chez quelques auteurs les modalités du test, la méconnaissance de certaines règles physiologiques faussaient souvent les résul-

tats et allaient à l'encontre du but recherché. KING signale que certains expérimentateurs tel RHODEBECK provoquaient par une trop grande surcharge d'eau une diurèse nuisant à l'étude de la concentration urinaire. Ceci est conforme à la 2e loi d'AMBARD. De même, une trop forte dose d'urée ingérée dénaturait souvent les épreuves qui considèrent seulement le volume des mictions, car l'urée est diurétique. On ne savait alors si on avait affaire à une polyurie réelle ou à une polyurie artificielle engendrée par cet effet diurétique. Inversement une hypoazotémie trop considérable ne diminue pas le volume d'urine dans la proportion où le taux de l'urée sanguine s'abaisse.

Il n'en reste pas moins vrai que l'idée de surcharge s'est montrée fructueuse. Reprise et appliquée à la constante dans des conditions appropriées, elle pouvait fournir, nous a-t-il semblé, des résultats intéressants.

I. — INTÉRÊT DE LA SURCHARGE

De la façon dont le rein répond à la surcharge, on espérait obtenir un aperçu de sa valeur fonctionnelle.

Dans l'établissement de sa constante, AMBARD avait précisément cherché à se mettre à l'abri des variations temporaires de l'azotémie ou de l'excrétion hydrique. C'est pour cela qu'il avait essayé de palier à l'inconvénient d'une oligurie accidentelle. Il opère de façon « à ne pas établir la constante à la période de la journée où se manifeste l'oligurie relative quotidienne, c'est-à-dire l''après-midi ». Il pratique l'examen le matin, soit à jeun, soit après prise d'un petit déjeuner.

Cette précaution utile pour définir le fonctionnement rénal dans une sorte d'état statique, limitait cependant, nous a-t-il semblé, son exploration fonctionnelle.

Le rein se trouve, tant à l'état physiologique qu'à l'état pathologique, en présence de variations de l'azotémie. La réponse à de telles surcharges physiologiques n'est pas donnée par la C.A. classique.

Tout au plus AMBARD avait-il envisagé qu'en présence d'oligurie on puisse établir deux constantes successives avec des azotémies différentes. « Si, pour des raisons spéciales, écrivait-il, on voulait cependant persister à établir une constante en pleine olgurie, il faudra de toute nécessité établir des constantes successives sur des azotémies différentes. On fera varier l'azotémie en faisant passer le malade d'un régime ordinairement azoté à un régime hypoazoté. Si les deux constantes concordent, c'est que très vraisemblablement elles sont légitimes ». Mais dans ces deux cas la C.A. était établie pour un niveau azotémique stable.

C'est précisément au cours d'une variation azotémique que la C.A. nous a paru utile à connaître.

Un second intérêt de la surcharge, déjà reconnu par certains auteurs, est d'amener le rein au voisinage de sa concentration maxima. On pourra ainsi différencier le rein pathologique ayant perdu sa souplesse, du rein normal qui travaille habituellement très au-dessous de sa concentration maxima.

Les auteurs étudiant la concentration maxima n'avaient jusqu'ici recherché que la valeur de celle-ci. La détermination du coefficient d'AMBARD en période de surcharge devait nous permettre d'obtenir avec sa nouvelle valeur un élément d'appréciation important de la fonction uréo-excrétrice.

Enfin, en étudiant les quantités de la surcharge que l'on fait ingérer et en choisissant le moment des prélèvements, on peut approcher les conditions du fonctionnement rénal en période digestive. On sera ainsi dans les circonstances « optima » pour suivre le travail du rein. On pourra apprécier le travail réel et normal de cet organe vivant. On ne jugera pas le fonctionnement rénal sur des données établies d'une manière plus ou moins conventionnelle. On aura une expérience qui l'incorpore au processus intime du fonctionnement rénal et le suit. L'épreuve en un mot restera physiologiquement normale.

La détermination de la C.A. après surcharge pouvait nous permettre :

1° De faire une étude « dynamique » de l'excrétion uréique et hydrique, en soumettant le rein à une brusque élévation de l'azotémie.

2° De rechercher la souplesse fonctionnelle du rein, de déterminer le délai d'excrétion plus ou moins grand de deux subtsances importantes : l'eau et l'urée. On découvrait un nouvel intérêt à la surcharge suivant que l'adaptation du rein aux nouvelles conditions de fonctionnement créées par la variation azotémique était plus ou moins rapide, nous pouvions mettre en évidence un élément important de la physologie de l'organe d'élimination : « l'inertie rénale ».

On aurait ainsi des résultats d'un intérêt pratique.

Mais il est évident que la surcharge doit être particulièrement bien adaptée à l'étude de l'excrétion uréique et à la constante d'AMBARD. Il nous fallait choisir cette surcharge,

II. — Choix de la surcharge

Les produits qui peuvent servir à explorer la protéique. Il était plus logique pour étudier la fonction uréo-excrétrice du rein de s'adresser à été le plus fréquemment utilisée.

L'*urée* est le déchet essentiel du métabolisme protéique. Il était plus loggique pour étudier la fonction uréo-excrétrise du rein de s'adresser à l'urée elle-même.

— Elle est très facilement diffusible.

— Sa concentration est pratiquement uniforme dans tous les tissus et humeurs de l'organisme : sang, L. C. R., salive.

— L'urée n'est pas toxique, sauf à très hautes doses.

— Terme ultime de la dégradation des protides, elle n'est pas emmagasinée par l'organisme.

— C'est une substance sans seuil qui est éliminée par le rein quel que soit son taux dans le sang. Elle est la substance la plus importante parmi les déchets azotés excrétés par le rein.

Elle semble donc être la substance de choix pour tenir le rôle de surcharge dans une étude de la C.A.

L'urée présente un seul inconvénient : elle est diurétique. Elle pourrait de ce fait provoquer une polyurie. Fowweather (16) y voit un avantage. Cette propriété diminuerait l'erreur due à un vidage incomplet de la vessie (?). Sans tenir compte de cet argument spécieux, on peut dire que la polyurie provoquée fait sans doute partie de la physiologie rénale : La fonction du rein pourrait être

être stimulée par la présence dans le plasma du déchet à excréter.

L'unique restriction à l'emploi de l'urée comme agent de surcharge est qu'elle peut fausser le fonctionnement rénal si l'on ne tient pas compte de la relation existant entre l'excrétion uréique et l'excrétion hydrique. FOWWEATHER avait déjà signalé que VAN SLYKE — comme AMBARD — tient compte non seulement de l'azotémie et de la concentration, mais aussi de la diurèse. Ces auteurs ont mis en évidence le rapport uréo-hydrique dans le fonctionnement rénal. On voit que dans l'étude d'un tel rapport on ne peut négliger l'eau. La surcharge ne peut pas être exclusivement uréique.

Dans l'épreuve d'exploration fonctionnelle que nous envisageons, la *surcharge d'urée devait s'accompagner d'un apport supplémentaire d'eau.* De la sorte on n'opposait pas d'une part l'excrétion uréique rénale, d'autre part l'augmentation notable de la concentration sanguine qui, facteur d'accroissement de la pression osmotique, tendrait à retenir de l'eau dans le milieu intérieur. Pour que notre épreuve soit valable, il fallait que le rein puisse trouver une quantité d'eau suffisante pour une excrétion facile du surplus d'urée ingérée. S'il en était autrement le rein aurait à coup sûr à faire face à un déséquilibre humoral.

Il fallait d'autre part éviter les erreurs qui faussèrent les expériences d'auteurs employant des surcharges hydro-uréiques.

Si la dose d'eau ingérée est trop importante une diurèse excessive peut en résulter. Comme il a été démontré cette polyurie accidentelle gêne la concentration et perturbe la constante. Il y a déséquilibre.

Par ailleurs de trop fortes azotémies expérimentales peuvent, selon Ambard, altérer le rein. Si la surcharge d'urée est troq grande, le rein même normal ne pourra en débarrasser le sang rapidement. On atteint d'emblée des conditions pathologiques pour la C.A. Dans ce cas encore, l'équilibre humoral est rompu. Si la surcharge est trop faible la concentration uréique n'est plus en rapport avec le volume urinaire qui ne diminue pas dans les mêmes proportions.

Les surcharges d'eau et d'urée devront donc être modérées mais suffisantes. Leurs quantités ne devront pas dépasser sensiblement les conditions physiologiques normales dues au travail rénal dans la période digestive.

Il fallait en outre que l'on fut assuré « a priori » que cette double surcharge ne dénaturait pas l'épreuve d'Ambard.

III. — La surcharge et la C. A.

Ambard non seulement laisse la porte ouverte à des expériences de surcharge, mais encore il nous y incite dans une certaine mesure [3 p. 235]. « Pour des azotémies inférieures à 1 gr. 10 ou à 1 gr., dit-il, à quelles précautions sommes-nous tenus ? à titre de contrôle nous pouvons toujours ici pratiquer encore deux constantes à des régimes variés ». Il ajoute cependant « mais c'est à peu près constamment inutile, à conditions de prendre quelques précautions ». Et Ambard élimine les malades en état d'oligurie franche ou d'oligurie relative. Néanmoins si on persiste dans ces cas à vouloir établir la constante, Ambard nous convie formellement à faire deux constantes à des régimes différents.

Restait à savoir si l'expérimentation telle que nous l'avions conçue ne serait pas en contradiction avec le principe même de la technique d'AMBARD. Cet auteur opérait à jeun, mais seulement pour éviter une oligurie accidentelle. Il établissait un rapport qui caractérise le système rénal d'un individu donné. En période de surcharge nous pouvons établir ce même rapport dans des conditions soigneusement déterminées. L'urée sanguine et l'excrétion utéique seront, comme dans la technique classique, comparées simultanément. Mais une précaution essentielle est indispensable : le prélèvement de sang doit être fait à un moment où l'azotémie est relativement stable et la miction recueillie au cours d'une « courte diurèse ». Le sang sera bien alors « en correspondance avec la diurèse contemporaine ». On ne rapportera pas un effet à une cause qui a cessé d'être.

Dans ces conditions, on pouvait espérer que la C.A. ne serait pas faussée.

CONCLUSION

La C.A. est une bonne épreuve, mais elle n'explore le rein qu'en présence d'azotémies fixes. Elle est troublée par l'oligurie et la polyurie, accidentelles ou pathologiques.

Nous nous proposons d'étudier chez un même individu la constante à jeun et la constante après ingestion d'une surcharge hydro-uréique déterminée.

Cette surcharge rénale par ingestion d'urée nous permettra de connaître :

1° Le comportement du rein vis-à-vis des variations fréquentes de l'azotémie dues aux périodes digestives.

2° La souplesse d'un rein qui s'adapte vite à ses nouvelles conditions d'excrétion et « l'inertie rénale ». Cette inertie étant un facteur constant de tous les échanges de l'organisme, mais pouvant devenir pathologique au delà d'une certaine intensité.

La comparaison de ces divers résultats devait nous permettre de juger plus complètement que par la seule constante d'AMBARD de la valeur fonctionnelle du rein.

DEUXIÈME PARTIE

Recherches personnelles

CHAPITRE PREMIER

Les techniques employées

TECHNIQUE CLINIQUE

Pour pouvoir apprécier les variations de la constante dues à la surcharge hydro-uréique nous devions comparer, chez un même sujet, les résultats obtenus avec ceux fournis par la constante classique.

Les différents éléments de la technique clinique: taux des surcharges, moment des prélèvements, ont été déterminés. Ils n'ont été précisés que par des expériences successives.

Notre expérimentation a invariablement compris deux temps :

— La détermination de la constante effectuée sur un sujet à jeun depuis la veille au soir, selon la technique décrite par AMBARD.

Il était nécessaire de fixer les quantités d'urée et d'eau que le patient devait absorber et de choisir le moment optimum pour opérer les prélèvements de la 2e C.A.

1° L'heure de la seconde C. A.

La 2e C.A. a été calculée après un délai de 15 minutes à 5 heures, qui suivait l'ingestion de la surcharge d'urée. Nos essais cliniques ont été confirmés par des essais physiologiques sur le chien : les prélèvements avaient été faits de la 1re à la 9e heure.

Le temps de 1 heure après l'absorption de l'eau et de l'urée nous ayant rapidement paru le plus intéressant toutes nos secondes constantes ont été calculées au bout de l'heure suivant l'ingestion avec des écarts éventuels de quelques minutes.

2° La quantité d'urée et d'eau

King remarquait que des surcharges de liquide trop importantes, amenaient une polyurie. Il donne 250 cm3 de limonade. Mac Lean et de Wesselow avaient noté aussi ce fait et ils administraient 100 cm3 d'eau. Fowweather (16 et 17) dilue les 15 g. d'urée de la surcharge dans 200 cm3 d'eau. Pennington (29) emploie 15 g. d'urée dans 100 cm3 d'eau. Morton et Nussey (24) font ingérer 200 cm3 d'eau.

Nos premières expériences faites avec 200 cm3 nous conduisirent à diminuer le volume d'eau à 150 cm3 puis à 110 cm3, chiffre que nous avons finalement adopté pour la surcharge hydrique.

Nous avons fait varier les quantités d'urée absorbées. Les doses utilisées ont été successivement de 40 g. dans 200 cm3 d'eau, 15 g. dans 200 cm3, 30 g. dans 200 cm3, 20 g. dans 200 cm3, 20 g. dans 150 cm3, 15 g. dans 150 cm3 et enfin 15 g. dans 110 cm3 d'eau. Cette surcharge hydro-uréique a été retenue.

L'addition d'autres substances à l'urée ne faisant pas varier sa concentration, il nous est arrivé pour faciliter l'absoption par le patient, de sucrer l'eau de la surcharge. Pour les enfants nous avons préparé un sirop à 10 % d'urée. Les quantités de sirop et d'eau administrées étaient proportionnelles au poids de l'individu.

Les doses que nous indiquons correspondaient à un poids de 70 kg. Elles étaient augmentées ou diminuées suivant le poids du sujet expérimenté.

FOWWEATHER avait observé que l'élimination d'une surcharge hydro-uréique n'était pas modifiée par le fait que les patients étaient debouts ou couchés, actifs ou inactifs. Nous avons tenu compte de cette observation et nous n'avons pas discréminé les sujets alités des sujets prenant un exercice modéré.

PENNINGTON remarqua après bien d'autres, que le lait, le café, le thé, le chocolat augmentent l'épuration uréique. C'est pourquoi il préconisait contrairement à FOWWEATHER que le patient soit complètement à jeun et au repos, ou tout au moins peu actif, le matin du test. Nos sujets étaient à jeun depuis la veille quand la première Constante était calculée.

III. — LES SUJETS

Age. — Les sujets mis en expérience étaient d'âge varié : des adolescents de 11 et 12 ans, des sujets jeunes de 20 ans, des adultes, des vieillards.

Sexe. — Hommes et femmes ont été indistinctement examinés.

Race. — Les sujets étaient de race différente : blanche : européens ; nord-africains d'origine eu-

ropéenne : arabes, berbères ; noirs : bantous, sénégalais.

Notre expérimentation porte sur deux grandes catégories de patients :

a) Des sujets ayant un fonctionnement rénal normal, c'est-à-dire sans signes de néphrites apparents : pas d'albuminerie, une constante à jeun et un test de VAN SLYKE normaux.

b) Des sujets à fonctionnement rénal déficient ou ayant une néphrite certaine, marquée par la présence d'albumine dans les urines, ayant à jeun un VAN SLYKE très bas et une constante très élevée.

Certains des sujets de ces deux groupes avaient différentes maladies : atteinte mentale, néphrose lipoïdique améliorée, syphilis, diabète, dermites, hyperchlorydrie, blennhoragie, hypertension, abcès, ostéomyelite, lithiase hépatique, tuberculose pulmonaire ou rénale, rhumatismes, déficience cardio-rénale, urémie, atteintes relevant de la chirurgie et fractures diverses.

L'albuminurie a été décélée chez nos sujets par :

— la réaction de HELLER ;

— le chauffage en milieu salin et acétique.

IV. — LE MODE OPÉRATOIRE

Le mode opératoire employé a été le suivant :

a) Détermination de la 1re Constante :

— *Le sujet à jeun depuis la veille urine une première fois pour vider sa vessie. On note l'heure exactement. Ces urines sont rejetées.*

— *Une demi-heure après l'évacuation de la vessie une prise de sang est effectuée.*

— *70 minutes après la première miction, une*

deuxième miction est recueillie en totalité et conservée. L'heure est notée. La première constante est calculée sur ces prélèvements.

b) Absorption de la surcharge hydro-uréique

Le sujet ingère dès la fin de la deuxième miction la dose d'urée et d'eau : 15 *gr. d'urée et* 110 *cm³ d'eau pour* 70 *kgs de poids.*

c) Détermination de la 2e constante

Une heure après l'absorption on prélève le sang et on recueille la totalité des urines émises. On note l'heure.

La deuxième constante est calculée d'après ces deux derniers prélèvements.

On opère avec soin sur des sujets s'efforçant de vider complètement leur vessie.

Techniques Chimiques

Les prélèvements obtenus, il nous fallait doser l'urée dans chacun d'eux. Nous avons adopté la méthode gazométrique classique à l'hypobromite de soude.

Méthode a l'Hypobromite

L'urée du sang déféqué est drétruite par l'hypobromite de soude. L'azote est mesuré avec l'uréomètre d'Yvon pour l'urine et de Grimbert pour le sang.

Par l'hypobromite on a pu dire qu'on dosait dans le sang d'autres substances azotées que l'urée. Ambard emploie cette technique et il estime que grâce à elle « on ne dose guère dans les sérums que l'urée » (3 - p. 72-73). Comme l'a montré

LAUDAT, les variations en excès pour les sangs normaux sont parfois de l'ordre de 25 %. Mais, il en conclut qu'en pratique, cette méthode est très suffisante pour donner des indications cliniques utiles. Elle est de loin, comme le reconnaît VAN SLYKE (31), la plus rapide et la plus simple quant aux réactifs, « l'erreur est environ de 2 mgr. d'azote pour 10 centicubes de filtrat sanguin ».

Pour l'urine on se contente dans la plupart des cas de doser l'urée directement sans déféquer. Si elle contient de l'albumine, on s'en débarasse par un déféquant. Si l'azote non uréique était à un taux anormal, il faudrait le retrancher après dosage selon RONCHÈZE, de l'azote total obtenu à l'hypobromite.

Pour les calculs, les tables de MOOG permettent, connaissant la température et la pression atmosphèrique ambiante, de déterminer le poids en milligrammes, à 0° et 760 ^{mm} de Hg, de 1 cm^3 d'azote exprimé en urée. Il sera facile d'établir la quantité d'urée en grammes par litre en tenant compte du volume d'azote dégagé dans l'uréomètre, de la prise d'essai déféquée à parties égales, et du coefficient de MOOG.

Cette méthode nous donna entière satisfaction tout au long de ce travail. Tous nos dosages de recherche ont été faits selon elle.

On pensera peut-être qu'elle pourrait présenter le désavantage d'exiger beaucoup de sang quand il s'agit d'une épreuve pratique comportant au moins deux ponctions sanguines sur un même sujet : la technique à l'hypobromite exige au minimum 5 cm^3 de sang. D'autre part, pour avoir un résultat sérieux, il est parfois nécessaire de faire deux déterminations successives sur un même prélèvement.

En raison de cette difficulté, il pourrait être utile chez certains sujets d'utiliser un volume de sang moindre. C'est pourquoi il nous a paru intéressant de rechercher une microméthode du dosage de l'urée sanguine, susceptible d'être adaptée à l'épreuve envisagée.

MICROMÉTHODES

L'idée directrice dans le choix d'une microméthode était de trouver une technique essentiellement pratique, simple, rapide. Les facteurs étaient les suivants :

a) Opérer sur une très petite quantité de sang.

b) Avoir avec le minimum de matériel, une méthode rapide, assez peu délicate pour qu'elle puisse être d'un emploi généralisé.

c) Avoir une méthode qui, malgré ces conditions soit suffisamment précise.

Les microméthodes envisagées, comme les macrométhodes utilisent trois propriétés importantes de l'urée :

I. — L'urée donne avec le xanthydrol un précipité.

II. — L'urée en présence de certains corps chimiques donne des réactions directes de coloration.

III. — L'urée en présence d'uréase est décomposée en carbonate d'ammonium : c'est une réaction spécifique.

La méthode d'ARCHER et ROBB nous a paru devoir être retenue.

I. — Microméthodes employant le xanthydrol.

Elles ont l'avantage de ne doser que l'urée.

L'urée en présence d'une solution de xanthydrol est précipité à l'état de dixanthylurée.

Thivolle et Sontag font un dosage volumétrique de ce précipité, Beattie un dosage colorimétrique. Engel apporte une modification à la méthode de Beattie.

A. — *Méthode de Thivolle et Sontag* (34)

Principe : Le précipité de dixanthylurée est oxydé par un excès de solution sulfo-chromique. On titre le bichromate restant avec du ferrocyanure de potassium $\frac{N}{80}$.

Technique : On opère sur 2 cm³ de sérum et on fait une défécation sulfo-tungstique selon Folin. A 1 cm³ du filtrat obtenu, on ajoute 1 cm³ d'une solution de xanthydrol à 1 % dans de l'acide acétique cristallisable. Après 30 minutes, on rince les parois du tube à l'alcool éthylique à 95° saturé de dixanthylurée. On centrifuge et on lave à l'alcool éthylique saturé de dixantylurée, puis à l'alcool, puis à l'éther saturé de dixanthylurée. L'éther évaporé au bain-marie bouillant, on ajoute 1 cm³ de mélange sulfo-chromique $\frac{N}{2}$ — et 1 cm³ d'acide sulfurique concentré pur. On homogénéise avec un agitateur et on déclenche l'oxydation au bain-

marie bouillant. Après 10 minutes et refroidissement on titre le bichromate restant par le ferrocyanure de potassium $\frac{N}{80}$.

Conclusions : Cette méthode présente certains avantages : elle s'adapte bien aux dosages en série, elle est simple et ne nécessite que du matériel courant. Sa précision est satisfaisante (erreur inférieur à 1 gamma).

Mais, elle est relativement longue et assez délicate. On ne peut parler vraiment de microméthode, mais plutôt de semi-microméthode.

Un peu plus ancienne que la précédente, la méthode de BEATTIE propose de doser le précipité de dixanthylurée d'une manière colorimétrique.

B. — *Méthode de Beattie* (7)

C'est une adaptation de la méthode de NICLOUX et WELTER (25). Ces auteurs transformaient eux-mêmes la méthode gravimétrique de FOSSE (14-15) en microméthode.

Principe : Le précipité de dixanthylurée est dissout dans SO_4H_2 dilué à 50 %. Une intense coloration jaune se développe, dûe, peut-être, à la formation de sel de xanthylium. Des différences de l'ordre de 0 mgr., 14 de dixanthylurée équivalant à 1 mgr. d'azote uréique pour 100 cm^3 de sang peuvent être ainsi décelées.

Technique : 0 cm^3, 5 à 1 cm^3 de sang sont désalbuminés selon la technique de FOLIN et WU. Dans un tube à centrifuger, on place 1 cm^3 de filtrat, 1 cm^3 de $CH^3\,CO^2\,H$, 0 cm^3, 2 de solution de xanthydrol à 5 % dans de l'alcool méthylique. Après

5 minutes on agite, on attend une heure ou on centrifuge 20 minutes. On filtre et on lave trois fois avec 2 cm^3 d'un mélange à parties égales d'alcool méthylique et d'eau distillée. L'opération est terminée quand le dernier alcool de lavage ne donne pas de coloration jaune avec le SO^4H^2 au demi. Le précipité est alors dissout dans 5 cm^3 de SO^4H^2 au demi, et la solution jaune transvasée dans un tube récepteur. On lave à nouveau. On complète à 10 cm^3 dans un tube de comparaison. On compare au colorimètre avec une solution témoin d'urée traitée comme l'essai.

Conclusions : Cette méthode est spécifique, sensible et quantitative.

Mais, c'est encore une semi-microméthode et elle est longue.

Récemment MILDRED, G. ENGEL et F.-L. ENGEL ont proposé une modification à la méthode de BEATTIE. Ils emploient un électrophotomètre.

C. — *Méthode de Mildred, G. Engel et F.-L. Engel* (23)

En employant le colorimètre LUMETRON 402-E avec filtre chromatique 420 mm., les auteurs ont pu déterminer des valeurs d'azote uréique inférieures à 2 gamma, avec une précision d'environ 1 %. Ils ont retrouvé jusqu'à 0 gr. 43 d'azote uréique ajouté.

Technique : Quelques modifications, outre la lecture à l'électrophotomètre, sont apportées à la méthode précédente.

On met en glacière de 6 à 24 heures pour permettre au précipité de dixanthylurée de se former.

Une courbe de lecture peut être établie.

Conclusions : La méthode est sensible, spéci-

fique. Les substances réagissant sur le xanthydrol ne se trouvent pas normalement dans le sang, et l'allantoïne n'existe pas à doses inhibitrices notables. La méthode doit être employée avec précaution en cas d'usage thérapeutique de la thiourée. Elle permet des dosages en série.

Mais, cette technique utilise un électrophotomètre que tous les laboratoires ne possèdent pas, et elle comporte les mêmes critiques que celle de BEATTIE.

Bien que, comme l'avait vu FOSSE, la méthode au xanthydrol soit spécifique et précise, certains auteurs modernes se sont attachés à doser l'urée d'après les réactions directes de coloration qu'elle donne avec certaines substances. Ils emploient des méthodes purement chimiques.

II. — RÉACTIONS DIRECTES DE COLORATION

ORMSBY emploie la diacétylmonoxime qui, en solution acide, donne une coloration jaune devenant jaune orangé après oxydation par le persulfate de potassium.

BARKER ajoute une modification à la méthode d'ORMSBY.

ARCHIBALD M. RÉGINALD utilise l'« isonitrosopropiophénone et fait une lecture au colorimètre ou à l'électrophotomètre.

A. — *Méthode de Andrew A. Ormsby* (26)

Le diacétylmonoxime avait été employé pour une détermination approximative de la citrulline dans la caséine. On applique cette réaction pour évaluer l'urée dans le sérum. ORMSBY rend le do-

sage précis en se mettant en milieu acide et en ajoutant un agent d'oxydation, ce que ne faisait pas d'autres expérimentateurs dont l'approximation était grossière.

Principe : Une couleur jaune se développe quand l'urée est chauffée avec le diacétylmoxime en solution acide. Cette coloration augmente et devient jaune-orangé avec le persulfate de potassium. Elle est spécifique de l'urée. On fait une lecture au colorimètre photoélectrique de KLETT avec filtre n° 42.

Technique : On part de 1 cm^3 d'une urine diluée au 1/100e et de 3 cm^3 du filtrat de FOLIN.-WU obtenu à partir de 1 cm^3 de sang. On prépare simultanément des tubes-témoins d'une solution standard d'urée et d'eau distillée. 5 cm^3 très exactement mesurés de HCl concentré sont ajoutés ainsi que 0 cm^3, 5 de diacétyl monoxime à 3 % conservé en glacière. Après mélange, on place au bain-marie bouillant 10 minutes en empêchant l'évaporation. Après refroidissement, on ajoute 0 cm^3, 25 d'une solution de persulfate de potassium à 1 %. On mélange par renversement. La couleur s'intensifie progressivement et proportionnellement au taux d'urée. Il est nécessaire de construire une courbe pour chaque solution de diacétyl monoxime, réactif stable. On lit à l'électrophotomètre en comparant au témoin ou mieux à une courbe.

Conclusions : Ce procédé, bien que moins spécifique que les méthodes au xanthydrol, a l'avantage d'être direct, rapide, suffisamment précis et peu délicat. L'ammoniac ne gêne pas la réaction. Il prétend éviter l'imprécision des méthodes de nesslerisation, due au trouble de la solution finale

et à la différence de couleur entre essai et témoin.

Mais, cette méthode nécessite 1 cm^3 de sang et l'emploi d'un électrophotomètre.

BARKER y apporte une légère modification.

B. — *Méthode de S.B. Barker* (6)

Elle tend à rendre le procédé d'ORMSBY « plus homogène et plus pratique » par l'addition de 4 cm^3 de SO^4H^2 à 50 % au lieu d'HCl concentré et de 0 cm^3, 25 d'une solution à 3 % d'acétylmonoxime.

L'auteur étend la détermination à 250 mgr. % d'azote uréique par une dilution obtenue en ajoutant 5 cm^3 d'eau distillée à l'essai.

La lecture se fait toujours à l'électrophotomètre mais on pourrait employer un colorimètre visuel à filtre bleu.

Les couleurs jaunes se lisent moins facilement que les rouges. Au lieu de diacétylmonoxime REGINALD ARCHIBALD utilise l'alpha isonitrosopropiophènone.

C. — *Méthode de Reginald M. Archibald* (5)

Principe : L'α isonitrosopropiophénone C_6H_5-CO-CNOH-CH chauffé avec l'urée en milieu acide, donne une coloration rouge qui est stable 24 heures à l'obscurité. On lit à l'électrophotomètre ou au colorimètre.

Technique : Les urines des adultes sont diluées d'après le volume excrété par minute, selon un tableau. Le volume d'urine émis par les enfants est corrigé avec la taille du sujet, et le volume rectifié par minute est lu au tableau. L'urine est désalbuminée, si c'est nécessaire. Le thymol gêne la réaction.

Le sang est déféqué au 1/10e selon SOMOGYI. A 1 cm³ de filtrat, on ajoute 5 cm³ du mélange sulfo-phosphorique et 0 cm³, 40 de solution alcoolique d'$_{\alpha}$ isonitrosopropiophénone. On mélange avec soin. Les tubes bouchés au caoutchouc sont placés au bain-marie bouillant à l'abri de la lumière pendant 1 heure. On les met alors dans un bain d'eau à la température de la pièce. Après 15 minutes on lit au colorimètre ou à l'électrophotomètre.

Conclusions : La méthode donne des valeurs d'urée en moyenne 2,8 % plus forte que celles obtenues par l'uréase. Elle est d'une précision satisfaisante, rapide, directe. Elle se prêterait bien à la détermination des « clearance-tests » par comparaison directe, comme le décrivent VAN SLYKE et COPPE (35). Si la clearance est normal, la concentration de l'urée dans l'urine, convenablement diluée, égale la concentration dans le sang. Les solutions étalons sont supprimées, on fait une seule lecture colorimétrique.

Mais, cette technique utilise un produit difficile actuellement à se procurer. Elle nécessite au moins 1 cm³ de sang.

Ces trois méthodes récentes marquent de la part de leurs auteurs un retour à des techniques purement chimiques. En effet, auparavant, toute une série de chercheurs, depuis MARSHALL en 1913 ont souvent donné la préférence à des réactions ensymatiques.

III. — MICROMÉTHODES EMPLOYANT L'URÉASE

Pour VAN SLYKE l'uréase est « le réactif spécifique par excellence » (31). Il peut être employé

à la détermination de l'urée sans déplacer les protéines du sang. Il est rapidement actif à la température ambiante. L'uréase hydrolyse l'urée en carbonate d'ammonium.

$$CO(NH^2)^2 + {}_2OH^2 \rightarrow (NH^4)^2CO^3$$

On peut choisir entre trois procédés :

1° La détermination par gazométrie du CO^2 de $(CO^3\,NH^4)^2$;

2° L'aération et titration de l'ammoniac formé ;

3° L'emploi du réactif de NESSLER pour un dosage colorimétrique de l'ammoniac.

Les deux premiers sont plus précis, mais nécessitant un appareillage spécial et délicat, ils sont pour nous moins intéressants.

Le troisième, quoique plus long que le procédé à l'hypobromite, a l'avantage, entre autre, de n'exiger que 0 cm^3, 5 de sang.

La méthode de BOCK est une des méthodes qui se rattachent à ce procédé.

A. — *Méthode de Joseph C. Bock* (8).

Elle est intéressante, car elle est simple. Elle emploie un petit appareil facile à réaliser, conçu selon le principe du flacon de WIDMARCK. C'est un flacon de 66 mm. de haut dans lequel on introduit une cupule de verre fixée par une tige à un bouchon de liège passé au collodion.

Principe : L'urée de 0 cm^3, 5 de sang est hydrolysée à chaud en présence d'HCl, à l'aide d'une demi-tablette d'uréase. Le sel ammoniacal formé donne avec le réactif de NESSLER une coloration jaune que l'on compare à un témoin au colorimètre.

Technique : Une demi-tablette d'uréase pulvé-

risée et 0 cm^3 5 de sang sont introduits dans la cupule. On utilise des pipettes paraffinées. On peut employer une solution d'uréase. L'appareil bouché non hermétiquement est chauffé 30 minutes à 50°, puis laissé 1 heure à la température de la pièce. On ajoute rapidement dans le flacon 1 cm^3 Hcl N/10, et dans la cupule 3 gouttes d'une solution concentrée de carbonate de soude. On bouche alors soigneusement le flacon, et on mélange d'un mouvement circulaire. On verse dans un tube et on ajoute au Cl NH^4 formé 1 cm^3 de solution de Nessler modifiée selon BOCK et BENEDICT. On compare au colorimètre après avoir étendu à 10 cm^3 avec une solution étalon de SO^4 $(NH^4)^2$ à Og 472 par litre, convenablement traitée.

Conclusions : La précision de cette méthode comparée à celle de l'aération-titration serait satisfaisante pour l'auteur. Elle permettrait d'utiliser des prises d'essai de l'ordre de 0 cm^3 1 à 0 cm^3 2. Elle opère directement sur le sang. On peut l'appliquer à l'urine diluée 10 fois.

Elle a cependant un inconvénient que GENTZKOW (18) et ORMSBY (26) remarquèrent et essayèrent d'éviter ; elle donne des solutions finales troubles et des jaunes de qualités différentes entre le témoin et l'essai, comme toutes les méthodes employant le réactif de NESSLER.

Malgré le désavantage précité, nous avons utilisé une méthode basée sur la réaction de NESSLER, après décomposition de l'urée par l'uréase. La technique d'ARCHER et ROBB, d'un usage courant en Angleterre nous a paru la plus intéressante des micro-méthodes envisagées.

B. — Méthode d'Archer et Robb (4)

Elle ne nécessite que 0 cm³ 2 de sang. Aucun matériel particulier n'est utilisé. Elle est relativement rapide, simple, d'une pratique facile et permet des dosages en série. Elle est spécifique et sa précision nous a paru satisfaisante.

Principe : Twort et Archer en ont proposé le principe en 1923. Archer et Robb ont mis au point la technique originale en 1925.

Après décomposition de l'urée sanguine par l'uréase, les protéines sont éliminées par une défécation sulfo-tungstique. Une coloration jaune brun est obtenue directement au moyen du réactif de Nessler. On compare au colorimètre avec une solution de $SO^4 (NH^4)^2$ à OgO 11 p. mille traitée par le réactif de Nessler.

Technique : On emploie l'uréase sous forme de tablettes mises en suspension. Il faut en contrôler la qualité et vérifier que chacune d'elles est capable de transformer en carbonate d'ammonium 80 mmg. d'urée en 3 heures à 15° C.

Suspension d'uréase : 1 tablette B.D.H. (1) est écrasée dans 5 cm³ d'alcool à 30 %. Bien agiter pour avoir une suspension homogène. Elle est stable 4 jours à la température du laboratoire.

Essai : Dans un tube à centrifuge on met :

0 cm³ 2 de sang,

2 cm³ d'eau distillée,

0 cm³ 2 de suspension d'uréase.

On porte au bain-marie à 55° pendant 15 minutes. La température de 55° est importante ; au delà l'uréase est détruite. On refroidit et on ajoute alors :

0 cm³ 3 de tungstate de soude à 10 %.

(1) Les tablettes d'uréase utilisées sont les tablettes « B.D.H. » fabriquées par « The British Drug Houses » - London.

0 cm³ 3 de $SO^4 H^2$ N 2/3,

5 cm³ d'eau distillée.

On centrifuge. On prélève 5 cm³ du liquide clair surnageant que l'on introduit dans un tube contenant 5 cm³ d'eau distillée. On ajoute 2 cm3 de réactif de NESSLER. On obtient une coloration jaune brun.

Témoin : On fait une gamme en diluant à 10 cm3 avec de l'eau des quantités convenables d'une solution aqueuse de $SO^4 (NH^4)^2$ à 0 g. 011 p. mille et en ajoutant 2 cm3 de réactif de NESSLER.

On peut alors lire au colorimètre.

Dans ces conditions, 1 cm3 de solution équivaut à 40 mmg. d'urée % dans le sang.

Mais il est préférable de préparer une solution mère stable, à 2 g. 20 p. mille que l'on diluera au 1/200e au moment de l'emploi.

RECHERCHES PERSONNELLES

Nous avons déterminé des azotémies par la technique classique à l'hypobromite et par la méthode d'ARCHER et ROBB.

1° *Gamme étalon de* $SO^4 (NH^4)^2$:

Il est commode de faire un seul tube témoin.

Pour les quantités d'urée normales :

La solution mère à 2 g. 20 p. mille est diluée au 1/200e. On en prend 1 cm³ que l'on étend à 10 cm³ avec de l'eau distillée. 1 cm³ de ce témoin est égal à 0 g. 40 d'urée par litre.

Pour les quantités d'urée élevées : on prend 2 cm³ ou 2 cm³ 5 de solution diluée que l'on étend à 10 cm³.

2° *Formule à appliquer pour le calcul :*

La prise d'essai est diluée au 1/40e.

Pour la lecture au colorimètre, la prise d'essai est de 5 cm³ correspondant à 0 cm³ 125 de sérum ou de sang.

T : hauteur du témoin, lue au colorimètre.

E : hauteur de l'essai.

$$\frac{T}{E} \times \frac{0,g\ 040 \times 1000}{0,125} = \frac{T}{E} \times \frac{40}{0,125}\ \text{urée-g-litre}$$

L'application des méthodes à l'hypobromite et d'ARCHER et ROBB à l'uréase, sur un même sang ont donné les résultats suivants :

Nos	Hypobro g o/oo	Uréase g o/oo	Ecart o/o	Nos	Hypobro. g o/oo	Uréase g o/oo	Ecart o/o
8	0,38	0,32	— 15	26	0,29	0,30	+ 3
9	0,70	0,62	— 11	27	0,38	0,35	— 7
10	0,20	0,18	— 10	H...	0,56	0,54	— 3
11	0,36	0,30	— 16	B...	0,52	0,46	— 11
12	0,48	0,40	— 16	Ba.	0,35	0,30	— 14
25	0,58	0,56	— 3				

L'uréase étant spécifique, les résultats qu'elle fournit sont légèrement inférieurs à ceux de l'hypobromite. La précision est satisfaisante. L'écart moyen entre les résultats obtenus par les deux méthodes est de 9 %. La méthode à l'hypobromite donnant des écarts en plus de l'ordre de 25 % quand elle est comparée à la méthode très précise au xanthydrol, est cependant considérée comme suffisante pour déterminer des variations physiologiques de l'urée.

Conclusion. — Par conséquent, bien que les méthodes à l'uréase soient plus spécifiques et plus

précises que celle à l'hypobromite, la comparaison de cette dernière et de la technique d'ARCHER et ROBB montre par la faiblesse de l'écart moyen que l'on pourra indifféremment employer l'une ou l'autre de ces méthodes de dosage. On pourra employer la méthode d'ARCHER et ROBB quand on voudra éviter des prises de sang successives trop abondantes.

Remarques — Dans la technique d'ARCHER et ROBB, la lecture au colorimètre doit se faire rapidement, car il y a louchissement de l'essai.

La suspension d'uréase ne se conserve pas. La tablette d'uréase permet de faire 18 déterminations.

Les techniques clinique et chimique ainsi choisies nous ont permis d'établir certains résultats et de tirer les conclusions qui en découlent.

CHAPITRE II

Les résultats expérimentaux et leur interprétation

65 personnes et un chien ont été examinés. Ils ont éte groupés en 3 grandes séries d'expériences.

1° *Série d'expériences*

Dans ces expériences on recherchait :

1° A déterminer l'heure optima pour effectuer le deuxième AMBARD, c'est-à-dire le moment où l'azotémie étant élevée et stable, le rein travaillera au maximum pour épurer le sang de sa surcharge. Ceci nous rapprochera des conditions du fonctionnement rénal en période digestive.

2° A déterminer le taux des surcharges d'eau et d'urée suffisantes pour modifier le fonctionnement rénal sans provoquer une perturbation humorale trop intense.

Chez trois sujets nous avons d'abord recherché au bout de combien de temps la C.A revenait à sa valeur primitive, après la surcharge.

Détermination de la durée de l'épreuve

(Tableau 1)

Chez le sujet B, la C.A. est revenue à sa valeur à jeun aux environs de la 5e heure. La surcharge peut être considérée comme complètement éliminée.

L'azotémie baisse à partir de la première heure après la surcharge dans l'observation B.

Chez le sujet A elle reste stable 3 heures après la surcharge. La concentration ne baisse qu'après la deuxième heure chez le sujet A, après la troisième heure, chez le chien.

L'excrétion uréique semble être maxima à la 2e heure chez B. Dans les expériences suivantes nous faisons varier la surcharge et nous examinons ce qui se passe dans la période située entre la 1re et la 2e heure après l'ingestion eau-urée. D'après le tableau I, ce moment paraît être celui qui permet le mieux d'explorer le rein pendant son travail maximum.

Détermination des taux de surcharge (Tableau II)

A) *En fonction de l'azotémie.*

1° L'azotémie est encore très élevée 4 h., 3 h., 1 h. après une surcharge de 40 ou de 30 grammes d'urée. (Sujets : I, II, III, IV, V, VI)

Cette quantité d'urée est trop importante pour que le rein puisse l'éliminer rapidement.

2° La dose de 15 g. paraît plus satisfaisante : La C.A. redevenant au taux initial au bout de 2 heures (Sujet IX).

Chez les sujets VII et VIII (Tableau II) des doses de 15 et 30 g. ont été respectivement données à titre de contrôle. Nos résultats montrent alors que l'azotémie croit dans la première heure et commence à baisser après 60 minutes (tab. I, sujet A).

Cet abaissement est minime de sorte que l'urée reste relativement stable entre la 1re et la 2e heure.

B) *En fonction de la concentration uréique urinaire :*

La concentration uréique urinaire augmente (VII, VIII, Boa) entre la 1re et la 2me heure. Il en était de même pour More. et Vid. Cette augmentation met plus de 15 minutes à se produire, elle est encore très faible chez VIDAL : 9,35 g. p. 1.000.

C) *En fonction de la diurèse :*

L'élimination de l'eau (cas de A, de B et du chien et sujets VII et VIII, semble être maxima entre la 1re et la 2e heure.

Notons que chez le sujet VII le volume de la miction est maxima à la 2e heure. Mais ce patient avait ingéré une quantité d'eau relativement plus forte (200 cm³ pour 15 g. d'urée), que le sujet VIII (200 cm³ pour 30 g. d'urée).

Interprétation

L'azotémie augmente rapidement dans la 1re heure, puis semble diminuer entre la 1re et la 2e heure.

Le volume urinaire et la concentration uréique ont notablement augmenté, dans la majorité des cas, au cours de la 2e heure, ce qui met en évidence le début du travail rénal déclenché par la surcharge.

Par conséquent pour pouvoir suivre le travail maximum du rein dans les meilleures conditions, il faut se placer dans la phase ou l'azotémie est maxima et ou l'élimination de la surcharge uréique commence à se faire. D'autre part pour tenir comp-

te des conditions de calcul de la constante d'AMBARD il faut se placer au moment où l'urée sanguine présente la plus grande stabilité. Puisque l'azotémie commence à décroître après la première heure, le moment se situera une heure après la surcharge. A ce moment la concentration uréique et le débit hydrique seront, de plus, dans leur phase ascendante.

Ceci est confirmé par l'étude faite par MORTON et NUSSEY (24). Ces auteurs ont entrepris un examen détaillé des « changements de l'urée sanguine et de l'excrétion rénale » à partir du test de FOWWEATHER (16-17).

PENNINGTON avait d'ailleurs proposé une modification à ce test. MORTON et NUSSEY font ingérer 15 g. d'urée dans 200 cm^3 d'eau et, entre autres choses, étudient, de demi-heure en demi-heure, la stabilité de l'urée sanguine. Ils ont trouvé qu'une période relativement stable existe pour l'urée sanguine, en moyenne 1 h. 1/4 après l'absorption de l'urée par voie buccale. Les limites de cette période de stabilité se situent entre 3/4 d'heure et 1 h. 3/4. Et la moyenne calculée à partir des valeurs de 3/4 d'heure et 1 h. 3/4 « approche de très près dans chaque cas » le taux de l'urée sanguine observé 1 h. 1/4 après l'ingestion. En outre les résultats obtenus par ces auteurs, les ont conduits à faire leurs prélèvements d'urine au cours d'une période comprise entre 3/4 d'heure et 1 h. 3/4 après l'ingestion d'urée. Ils proposent de calculer le Clearance test sur une prise de sang faite à 1 h. 1/4 et sur une miction de 1 h. 3/4 après l'ingestion de la surcharge.

Rappelons d'autre part qu'ALBARRAN dans son épreuve de polyurie signalait que la quantité d'u-

rine atteint son maximum dans la 2e ou la 3e demi-heure suivant l'ingestion pour diminuer ensuite.

Enfin AMBARD préconise d'établir le rapport de l'azotémie à la concentration uréique et au débit au cours d'une « courte diurèse ».

C'est pourquoi nous établissons nos constantes après surcharge sur des prélèvements simultanés de sang et d'urine. La fin de la 1re heure suivant l'absorption d'eau et d'urée, ou ses environs immédiats nous paraît être le moment le plus favorable.

Conclusion :

Le travail maximum du rein après la surcharge hydro-uréique se situe une heure après l'absorption. L'urée sanguine est à peu près stable à ce moment. L'augmentation de la diurèse et de l'urée urinaire témoignent de la suractivité fonctionnelle du rein à ce moment.

Deuxième série d'expériences

Quel est le devenir de la C.A. chez des sujets dont le fonctionnement rénal est normal, une heure après une surcharge hydro-uréique ?

Les 9 sujets suivants ont absorbé 15 g. d'urée dans 110 cm3 d'eau. 8 d'entre eux ne présentaient aucune affection rénale décelable. Seul Chris. Yv. est albuminurique, malgré que sa constante soit normale. Tous, âgés de 20 ans en moyenne, étaient en excellent état général, 4 se trouvaient dans un service de chirurgie pour des accidents bénins. Leurs constantes à jeun étaient comprises entre 0,067 et 0,08, chiffres généralement admis comme normaux. (Tableau III).

Ces résultats montrent que chez des sujets supposés normaux :

1° La surcharge eau-urée ne modifie pas dans l'ensemble d'une manière sensible la C.A. à jeun.

2° Chez 5 sujets normaux sur 8 les constantes après surcharge restent normales et pratiquement identiques aux constantes initiales.

0,067-0,058/0,08-0,075/0,08-0,08/
0,07-0,08/0,08-0,09

Chez les 2 autres la variation est faible allant de : 0,07-0,09/0,06-0,10. Pour un seul on trouve 0,07-0,23. Mais avant de considérer cette fixité comme normale il nous fallait vérifier que ces mêmes constantes n'étaient pas modifiées par la seule surcharge hydrique.

6 nouveaux patients furent choisis. A chacun d'eux nous fîmes absorber, après détermination de

la C. A. à jeun, une première fois 110 cm³ d'eau et, quelques jours après, 110 cm³ d'eau avec 15 g. d'urée. Tous présentaient une C. A. à jeûn normale. (Tableau IV.)

Ces résultats montrent tout d'abord que l'azotémie est remarquablement constante après la surcharge d'eau seule (la variation maxima est de 0,02 g. p. 1.000). Le volume d'eau absorbé est trop petit pour modifier sensiblement la masse sanguine et diminuer la pression osmotique.

Cette fixité de l'azotémie nous a permis de répéter l'expérience précédente en faisant absorber 110 cm³ d'eau pure à 3 nouveaux sujets, mais sans établir à nouveau l'azotémie pour calculer la 2e constante. Le taux d'urée sanguine calculé à jeun était considéré d'après le tableau IV comme n'étant pas modifié par la surcharge d'eau. (Tableau V).

1° Les tableaux IV et V indiquent que la surcharge d'eau seule ne fait pas varier la seconde constante quand la 1re est normale.

Tableau IV 0,06-0,06/ 0,08-0,09/ 0,08-0,08/ 0,08-0,06/ 0,077-0,08/ 0,068-0,067.

Tableau V 0,079-0,08/ 0,069-0,069/ 0,078-0,08.

2° Ces mêmes tableaux confirment, en outre, les résultats du tableau II, concernant la surcharge hydro-uréique.

a) La surcharge eau-urée modifie peu la constante normale dans la quasi-totalité des cas.

0,06-0,06/ 0,07-0,09

0,07-0,06/ 0,06-0,09/ 0,068-0,069

b) Chez 5 sujets sur 6 les constantes à jeun et en surcharge restent dans la normale ou près de la normale.

Un seul sujet fait exception. Sa constante monte

de 0,07 à 0,013 mais c'est un sujet qui présente un trouble de l'excrétion hydrique; le volume d'urine émis après la surcharge est nettement inférieur au volume des 70 minutes qui la précèdent. Il ne s'agit pas d'un rein normal.

Interprétations.

1° Ni la surcharge eau pure, ni la surcharge eau plus urée ne font varier sensiblement la C.A. chez des sujets ayant un fonctionnement rénal normal.

2° Tout au plus peut-on observer de faibles écarts (2me décimale) entre les deux constantes. Ces écarts se font soit dans le sens d'une augmentation, soit dans le sens d'un abaissement.

De sorte que, en confrontant l'ensemble de nos résultats, nous voyons que la constante d'AMBARD peut, une heure après la surcharge hydro-uréique, rester le plus souvent inchangée, parfois diminuer ou augmenter.

Ces résultats tiennent à la variation parallèle ou non des quatre éléments intervenant dans le calcul de la constante d'AMBARD : azotémie, débit hydrique, concentration uréique urinaire, débit uréique.

L'examen de nos résultats montre que, une heure après la surcharge,

a) l'azotémie monte,

b) le débit hydrique augmente,

c) la concentration diminue le plus souvent, mais peut augmenter ou rester inchangée de sorte que

d) le débit uréique est variable.

C'est quand la concentration uréique urinaire ne varie pas ou augmente que la constante reste inchangée. Il y a, en effet, alors augmentation proportionnelle du numérateur (azotémie) et du dé-

nominateur (racine carrée du débit uréique correspondant à une concentration de 25 grammes par litre).

Au contraire lorsque la concentration uréique urinaire diminue la constante augmente. Il y a alors une variation à peu près inverse entre volume hydrique et concentration de l'urée de sorte que le débit uréique varie peu. Mais, comme l'azotémie augmente sensiblement la constante s'élève.

Ce résultat est en désaccord avec le fait noté par AMBARD qui mentionne « qu'après ingestions de boissons abondantes le volume de l'urine augmente et la concentration uréique tombe ». Il s'agit de la deuxième loi de cet auteur qui peut se formuler.

$$\frac{D_{25}}{D} = \frac{\sqrt{C}}{\sqrt{C_{25}}}$$

et qui s'applique lorsque la concentration de l'urée est constante dans le sang.

Or, c'est précisément ce qui n'est plus exact dans nos essais de surcharge. L'azotémie a varié notablement et cette augmentation peut ne pas être être suivie par une augmentation concomitante du débit uréique.

De sorte que nous sommes amenés à envisager un nouveau point qui mérite étude : l'influence sur la C.A. d'un retard dans l'élimination hydrique ou dans l'élimination uréique. La détermination de la C.A. chez les sujets normaux avant et après surcharge montre que le débit s'accroît proportionnellement à l'azotémie ou à son carré, mais avec des concentrations uréiques et des débits hydriques assez variables.

L'un de ces retards peut-il se produire chez des sujets dont le mécanisme rénal parait sain et peut-il entrainer des modifications de la C.A. ?

a) Retard dans l'élimination de l'eau.

Le cas Laveran 13 (tabl. IV) est très net, un retard dans l'élimination de l'eau de la surcharge entraîne une augmentation de la C.A. qui passe de 0,07 à 0,013.

Un cas analogue mais moins démonstratif est celui de MARC chez lequel la fixité de la diurèse après ingestion d'eau amène la C.A. de 0,07 à 0,08.

La détermination de la C.A. après surcharge hydro-uréique ou même hydrique permettrait donc de reconnaître anormaux des reins que la C.A. classique déterminée à jeun, aurait pu faire juger sains.

b) Retard dans l'élimination uréique.

Il modifie également la C.A., dans l'observation EICH, la concentration diminuant de 23,7 à 19,2 par litre fait monter la C.A. de 0,07 à 0,09.

Dans ces deux cas : retard de l'élimination hydrique ou uréique, nous décelons un manque de souplesse de l'élimination rénale. Le débit ne peut atteindre un taux suffisant soit par défaut d'excrétion hydrique, soit par défaut de concentration.

Conclusions.

1° *La C.A. de sujets normaux ne varie pas sensiblement une heure après l'absorption d'eau ou d'une surcharge hydro-uréique. Cette fixité caractérise le fonctionnement rénal physiologique.*

2° *Les écarts observés sont très faibles* (1 *à* 2 *unités de la* 2^{me} *décimale*).

3° Une variation plus notable est due à un défaut de concentration uréique ou de débit hydrique.

Elle doit faire soupçonner le début d'une déficience rénale qui n'aurait pas été décelée par la C.A. classique déterminée à jeun.

Il était intéressant de savoir si les conclusions tirées de l'étude des sujets normaux et particulièrement le retard d'élimination que l'on décèle parfois chez eux se retrouvaient chez des individus dont le fonctionnement rénal est notablement perturbé.

III[e] Série d'Expériences

Dans cette série d'expériences nous ne nous sommes adressés qu'à des patients dont le fonctionnement rénal s'avérait par la détermination de la C.A. à jeun, déficient d'une manière légère ou notable. A partir du chiffre de 0,09 la constante d'Ambard à jeun était considérée comme anormale. Souvent les examens cliniques tels que la recherche d'albumine dans les urines ont confirmé le mauvais fonctionnement du rein.

L'examen des résultats obtenus dans cette série d'expériences montre que la C.A. après surcharge est presque toujours supérieure au bout d'une heure à la C.A. à jeun. Sans doute pouvait-il s'agir d'un retard dans ce retour au taux initial et en fait certains sujets (sujet IX : tab. I) ont une constante revenant au taux antérieur au bout de 2 heures. D'autres sujets (VII, VIII, Boa, tab. II, graff. tab. VI) montrent qu'au bout de 2 heures leurs constantes se rétablissent à la valeur initiale.

Mais, pour d'autres cas de déficience rénale, la C.A. reste encore très supérieure au taux d'avant la surcharge après 2 heures d'attente. C'est ainsi que l'enfant Paul (tab. VI) dont la constante était de 0,12 a atteint 0,19 au bout de 2 h. 15 (Tableaux VI et VIII).

A) Recherche de la surcharge optima chez les sujets à rein déficient.

La constante une heure après la surcharge est le plus souvent nettement modifiée dans les cas pathologiques. Cette modification provient-elle de doses de la surcharge ingérée ?

Pour rechercher si la différence entre les 2 C.A. ne provenait pas de doses mal choisies, nous avons fait varier les quantités d'eau et d'urée ingérées.

Chez les sujets suivants nous avons observé la constante environ une heure après l'absorption de surcharges variables, sans toutefois que la quantité d'eau et d'urée absorbée n'arrive à fausser « a priori » le coefficient uréo-excrétoire (par polyurie ou trop forte surcharge uréique. (Tableau VIII).

Dans tous les cas et quelles que soient les doses, les C.A. étaient nettement accrues. Il fallait attendre 5 heures pour voir dans le cas Vid. la surcharge complètement éliminée. De tels retards montrent que l'inertie rénale est beaucoup plus grande à l'état pathologique. Les difficultés matérielles pour suivre dans le temps les variations de la C.A. ne permettaient pas d'attendre plusieurs heures et de renouveler les prises de sang chez un même sujet.

Une heure après la surcharge la C.A. revient rarement à la valeur initiale ; elle est constamment modifiée quelles que soient les doses d'eau et d'urée ingérées. *Nous avons donc considéré comme pathologique toute C.A. ne retournant pas au taux initial 1 heure après la surcharge hydro-uréique ;* cette conclusion pouvait être portée même si la C.A. initiale était normale (JOSEPH, Tab. VI, dont la C.A. à 0,062 était encore à 0,18 après 2 h. 15).

La dose de 15 gr. d'urée dans 110 cm³ d'eau nous ayant donné des résultats satisfaisants après une heure chez des sujets dont le fonctionement rénal est intègre, rien ne s'opposait à ce que nous employions cette surcharge pour les reins déficients.

B) Application de notre technique expérimentale aux sujets à reins déficients.

L'unification de notre technique avait l'avantage de soumettre les reins normaux et déficients à des conditions expérimentales identiques. Nous avons appliqué cette épreuve à un certain nombre de malades à rein déficient, cette déficience étant caractérisée par albuminerie, azotémie, taux élevé de la constante d'AMBARD à jeun.

Nos résultats sont groupés dans le tableau suivant (Tableau IX).

Comme les malades qui précèdent les sujets des tableaux VIII et IX montrent que :

1° La surcharge modifie en général la C.A. Si parfois il n'y a pas une grande différence entre les deux constantes, la seconde ne coïncide que rarement avec la première.

Sur 33 résultats expérimentaux nous obtenons pour la 2^{me} C.A. :

19 augmentations, soit 57 %,

9 abaissements, soit 27 %,

tandis que 5 fois, soit 15 %, le résultat ne varie pas.

2° Les variations dans le sens de l'augmentation sont tantôt faibles 0,09-0,10, 0,09-0,12, tantôt considérables (0,10-0,19, 0,12-0,19, 0,15-0,23, 0,19-0,31). Nous trouvons donc avec une amplitude plus grande des résultats analogues à ceux que nous avions trouvés chez les sujets normaux.

Comment pouvons-nous interpréter ces résultats en vue de la connaissance de la fonction uréo-excrétrice ?

1° Constantes très élevées supérieures à 0,10.

La C.A. varie assez peu après la surcharge. Ce-

pendant nous observons dans certains cas un abaissement 0,25 et 0,23 (LAUR.), 1,05 et 0,8 (A.Z), 0,11 et 0,10 (CAR.), 0,20 et 0,16 (IZAR) 0,12 et 0,11 (EICH).

Et dans un petit nombre de cas, la C.A. est inchangée (BLEL. 0,16 et 0,16, AMAR MOHA. 0,10 et 0,10).

Remarquons tout d'abord que chez les sujets à C.A. pathologique la C.A. après surcharge reste toujours anormale même en présence d'un abaissement dans la 2me heure.

Pour envisager les causes de ces variations nous avons essayé de réaliser comme chez les sujets normaux une surcharge eau-durée et une surcharge exclusivement hydrique chez des sujets dont la C.A. à jeun est anormale. Ces résultats sont consignés dans le tableau X (Tableau X).

Chez ces sujets, la surcharge hydrique ne modifie pas sensiblement la C.A. inchangée dans certains cas (0,09 et 0,09 DALLENC), à peine abaissée dans d'autres (0,09 et 0,088 ALI BA.B, 0,09 et 0,08 BELLEB.) elle diminue un peu plus fortement chez BOUC. 0,73 et 0,64) pour augmenter par contre chez ENDENB. (0,10 à 0,19.)

Dans ces divers cas, les modifications de la C.A. tiennent surtout à la vitesse d'excrétion de l'eau.

La C.A. baisse quand l'ingestion d'eau améliore la diurèse (BELLEB.) ; le volume des 24 heures passe de 0 l. 761 à 0 l. 842, de 1 l. 786 à 1 l. 963 chez ALI BAB, de 1 l. 723 à 2 l. 596 chez BOUC.

Par contre toutes les fois que la C.A. augmente nous n'avons pas eu de réponse rénale à l'absorption hydrique. Comme il s'agit de reins travaillant près de leur concentration maxima, les modifications

de la concentration uréique n'ont pas pu se produire et seules des variations de la diurèse aqueuse expliquent les variations de la C.A. (Tableau XI).

Lorsque à ces mêmes sujets nous donnons une surcharge hydro-uréique, la C.A. peut être inchangée lorsque la diurèse augmente notablement chez BOUCARD, la diurèse passant de 1 l. 46 à 2 l. 37, la concentration augmentant à peine 6 gr. 25 et 6,52, nous avons cependant une légère diminution de la C.A., 0,73 au lieu de 0,75.

Chez un autre sujet la C.A. augmente légèrement parce que le débit uréique n'a pas suivi l'accroissement important de l'azotémie.

S'opposant à cette « compensation » par accroissement de la diurèse, l'augmentation de la C.A. ou sa fixité témoignent d'une sclérose rénale plus accusée ou de la juxtaposition de troubles de l'hydraulique circulatoire à l'insuffisance rénale.

Il s'agit de sujets qui ne pouvant acroître la concentration uréique urinaire puisque leur rein travaille déjà à sa concentration maxima, sont également incapables d'augmenter rapidement leur élimination hydrique. Il s'agit dans ces cas des degrés les plus avancés de l'insuffisance du rein à excréter l'urée et l'eau.

Conclusion :

Pour les reins pathologiques travaillant au voisinage de la concentration maxima, la C.A. après surcharge s'abaisse si le rein est encore incapable d'excréter rapidement une surcharge d'eau, elle reste inchangée ou augmente si à la perte du pouvoir concentrateur de l'urée s'ajoute une déficience de la fonction hydro-excrétrice.

Dans ces deux cas la C.A. après surcharge permet de mieux connaître le fonctionnement rénal.

2° Chez les sujets dont la concentration uréique augmente sensiblement après la surcharge (Tableau XII), nous trouvons :

dans 20 cas sur 25, soit dans 80 % des cas, une augmentation de la C.A. ;

dans 3 cas soit 12 % une diminution de celle-ci ;

et dans 2 cas, soit 8 %, une deuxième C.A. identique à la première.

Ces pourcentages doivent en réalité être modifiés si nous limitons notre étude à la détermination de la C.A., une heure après la surcharge.

Trois des C.A. abaissées ont, en effet, été déterminées avant ou après l'heure suivant l'injection d'urée : 40 minutes (l'équilibre entre le sang et l'excrétion uréique pouvait ne pas être encore réalisé), 3 et 4 heures après dans les deux autres. De même pour les C.A. inchangées, l'une avait été faite 2 heures après l'absorption d'urée.

De sorte que si l'on élimine ces 4 cas, notre pourcentage devient 90 % d'augmentation, 4 à 5 % d'abaissement, 4 à 5 % de fixité.

Dans ces conditions, nous pouvons affirmer que pour des reins pathologiques même si la C.A. initiale est relativement peu élevée (0,09 à 0,11), *la surcharge hydro-uréique permet de sensibiliser la technique d'exploration et d'établir avec certitude une insuffisance rénale que la seule C.A. n'aurait pas permis de diagnostiquer avec certitude.* Les augmentations observées pour la C.A. sont parfois très manifestes : 0,09-0,18, 0-11-0,25, 0,068-0,20, 0,062-0,18, 0,12-0,19, 0,21-0,39, 0,09-0,13, 0,12-0,19.

Ce résultat est surtout important en clinique et

confirme l'espoir que nous avions de sensibiliser par la surcharge le test d'AMBARD.

Comment interpréter en clinique les résultats de nos constantes ?

Un certain nombre d'éventualités peuvent être déduites de l'étude de la C.A. à jeun et en surcharge.

La C.A. à jeun fournit une 1re indication.

La 2me complète cette indication et confirme le classement des sujets dans le groupe des reins sains ou des reins déficients.

Nous pouvons ainsi avoir :

1re C.A. normale ;

2me C.A. inchangée.

Rein sain

1re C.A. normale ;

2me C.A. accrue.

Rein suspect, probablement déficient au moins fonctionnellement

1re C.A. élevée ;

2me C.A. inchangée.

Rein déficient

1re C.A. élevée ;

2me C.A. encore plus élevée.

Rein déficient à pouvoir uréo-concentrateur encore assez grand

1re C.A. élevée ;

2me C.A. abaissée.

Il y a un rein travaillant à sa concentration maxima mais ayant conservé une excrétion hydrique moins déficiente.

Du point de vue physio-pathologique il était intéressant de rechercher le mécanisme de l'accroissement de la C.A. C'est ce que nous avons fait en

considérant à la fois l'azotémie, la concentration uréique, le débit hydrique et uréique.

L'azotémie augmente rapidement après la surcharge. Elle est encore notablement élevée (2 à 3 fois la valeur initiale) au bout d'une heure. A cet accroissement de l'azotémie (numérateur de la constante) s'associe une élévation du dénominateur nettement plus faible.

La racine carrée du débit uréique augmente plus faiblement, de sorte que dans la relation d'AMBARD $K = \frac{U}{\sqrt{D_{25}}}$ le dénominateur n'est plus exactement proportionnel au numérateur, d'où l'augmentation de la C.A. Cet accroissement de la C.A. des reins pathologiques signifie donc : difficulté de l'adaptation du rein au régime d'élimination que devrait amener l'hyperazotémie. Nous nous trouvons donc en présence d'une insuffisance fonctionnelle temporaire, décelée par la surcharge et due à la plus grande inertie et au défaut de souplesse d'un rein fonctionnellement ou anatomiquement insuffisant.

Chez nos divers sujets normaux ou à reins déficients l'étude du dénominateur de la C.A. et la comparaison de la concentration uréique, du volume urinaire et du débit uréique nous ont permis d'attribuer les variations de la C.A. soit à un retard dans l'élimination de l'eau, soit à un déficit de l'excrétion uréique.

a) *Un retard dans l'élimination hydrique élève la Constante,* s'il n'est pas compensé par une augmentation suffisante de la concentration, comme l'indique les exemples suivants :

		Surcharge	Vol. des 24 h.	C o/oo	C A
Tabl. VIII	Bouig.	eau + urée	1 l. 550 - 1 l. 275	11.12 - 24.36	0.10 - 0.11
	Requeñ.	»	2 l. 365 - 1 l. 104	15.17 - 24.84	0.13 - 0.14
Tabl. VII	Mme Alba	»	1 l. 003 - 0 l. 576	11.26 - 10.31	0.09 - 0.23
	Mme Guir.	»	2 l. 333 - 2 l. 020	5.71 - 14.63	0.12 - 0.14
	Me.	»	1 l. 259 - 0 l. 868	14.27 - 20.17	0.08 - 0.13
Tabl. VI	Daneb	»	1 l. 102 - 0 l. 272	21.90 - 35.52	0.21 - 0.39

Remarque. — Chez DANEB. la 2me C.A. a été faite 1 h. 45 après la surcharge et l'azotémie à jeun est très élevée : 0 gr., 89 p. 1.000.

b) *Un retard dans l'élimination uréique modifie la C.A., sauf s'il y a compensation* et si, le défaut de concentration uréique est corrigé par une diurèse élevée. Ces cas d'uréo-excrétion déficiente sont très nombreux. Voici des sujets typiques :

I. — *Sans compensation.*

		Surcharge	C o/oo	Vol. des 24 h.	C A
Tabl. II	Sujet VI	eau + urée	3.99 - 5.95	3 l. 72 - 2 l. 88	0.09 - 0.24
Tabl. VII	Ous.	»	10.18 - 11.42	1 l. 885 - 1 l. 877	0.19 - 0.31
Tabl. VIII	Mme Alb.	»	11.26 - 10.31	1 l. 003 - 0 l. 576	0.09 - 0.23
	Desp.	»	6.32 - 7.40	2 l. 342 - 3 l. 340	0.13 - 0.19
	Mlle Calm.	»	5.32 - 6.05	2 l. 400 - 3 l. 188	0.15 - 0.23
Tabl. IX	Maam.	»	20.10 - 22.18	0 l. 830 - 1 l. 683	0.09 - 0.12

II. — *Avec compensation.*

Tabl. VIII	Mme Laur.	eau + urée	6.67 - 8.57	1 l. 922 - 3 l. 066	1.05 - 0.80
	Mme AZ.	»	4.57 - 5.13	1 l. 518 - 2 l. 528	1.05 - 0.80
Tabl. IX	Amar Moha	Sujet V	16.62 - 17.81	1 l. 536 - 3 l. 046	0.10 - 0.10
	Blel.	»	6.96 - 7.08	1 l. 478 - 2 l. 146	0.16 - 0.16
	Pietrem.	»	17.76 - 17.02	0 l. 609 - 2 l. 573	0.12 - 0.11
Tabl. X	Mme Bouc.	»	6.25 - 6.52	1 l. 460 - 2 l. 370	0.75 - 0.73

Dans ces conditions la loi 1re loi d'AMBARD n'est plus vérifiée et ce désacord entre la loi expérimentale et nos résultats analytiques, montre l'intérêt de notre épreuve et son utilité clinique.

Si nous voulions identifier les éléments de l'accroissement du dénominateur du coefficient d'AMBARD, nous devrions faire intervenir l'augmentation

constante de la concentration uréique urinaire qui s'accompagne dans la majorité des cas d'une augemntation du volume urinaire et du débit uréique. Ces deux dernières valeurs se sont cependant abaissées après la surcharge chez quelques-uns de nos sujets et l'accroissement de la « constante uréo-secrétoire » a été élevé d'autant.

L'Inertie Rénale

Ces différents points ainsi mis en relief, nous amènent à soutenir que la surcharge hydro-uréique amplifie et renforce les résultats de la C.A. à jeun et surtout qu'elle met en évidence une « inertie rénale ».

Cette inertie propre à tous les échanges de l'organisme, se traduit par un retard dans l'élimination des substances de la surcharge.

Elle est nulle ou peu accusée chez un rein fonctionnant normalement. Elle est marquée chez le rein déficient dont elle caractérise l'insuffisance.

Cette inertie du rein vis-à-vis de l'eau ou de l'urée se manifeste au moment que nous avons choisi, après l'ingestion de la surcharge par l'augmentation ou la diminution du rapport uréo-excrétoire d'Ambard.

Chez le sujet normal cette inertie est nulle ou tout au moins comparable à l'inertie physiologique. A l'augmentation de l'azotémie correspond une augmentation de l'excrétion uréique. Les deux lois d'Ambard continuent à être vérifiées. A l'état pathologique, cette inertie s'accroît et peut porter à la fois sur l'eau ou sur l'urée ou sur l'un de ces deux consituants. Nous avons un retard dans l'élimina-

tion de l'urée et nous pourrons voir la C.A. plus ou moins profondément modifiée.

Le retard d'élimination de l'eau est peut-être dû à un phénomène extra-rénal d'origine circulatoire. Cependant, la théorie de filtration réabsorption permet de concevoir une modification purement rénale de l'excrétion hydrique.

Le retard de l'élimination de l'urée que décèle des variations de la C.A. en surcharge est un des éléments de l'imperméabilité rénale.

CONCLUSION

Nous pouvons donc affirmer que dans les cas d'insuffisance rénale même légère, même compensée par une polyurie, l'épreuve de surchage sensibilise la méthode d'AMBARD et la rend beaucoup plus précieuse.

Conclusions Générales

La surcharge hydro-uréique de l'organisme : 15 g. d'urée, 110 cm³ d'eau pour 70 kg., provoque une heure après l'absorption un accroissement notable de l'azotémie. Au même moment, la diurèse et la concentration uréique urinaire augmentent et traduisent une suractivité fonctionnelle transitoire du rein.

Cet organe soumis à ce travail supplémentaire peut répondre plus ou moins vite, plus ou moins complètement. Les modalités de cette réponse permettent de juger plus complètement que les méthodes d'exploration classiques — C. A. en particulier — la valeur fonctionnelle du rein.

Chez le sujet normal, la surcharge hydro-uréique ne ne modifie pas sensiblement la C. A. établie à jeun. Cette fixité se retrouve pour une seule surcharge hydrique. Elle caractérise dans les deux cas un fonctionnement rénal normal. Les variations observées à l'état physiologique chez un certain nombre de sujets sont inférieures à 0,1.

Toute variation plus importante de la C. A. après surcharge chez un sujet dont le rein est supposé normal doit faire soupçonner et peut révéler une déficience de la fonction uréo-excrétrice.

A l'état pathologique des variations plus importantes peuvent être mise en évidence. Nous avons à la suite de nos recherches distingué deux cas :

1° Chez les sujets dont le rein travaille au voisinage de sa concentration uréique maxima, la C.A. après surcharge s'abaisse modérément si le rein est encore capable d'excréter rapidement une surcharge d'eau.

2° Elle reste inchangée ou augmente si à la perte du pouvoir concentrateur vis-à-vis de l'urée s'ajoute une déficience de l'excrétion hydrique.

Chez les sujets dont la concentration uréique urinaire peut encore s'élever notablement la C. A. est, dans la quasi totalité des cas, augmentée 1 heure après la surcharge hydro-uréique. Cette 2^{me} constante permet de définir mieux que la C.A. établie à jeun, la fonction uréo-excrétrice du rein. Elle permet en particulier de dépister des insuffisances rénales frustres ou « camouflées », suivant l'expression de Castaigne, par une polyurie compensatrice. Dans ces cas où la valeur de la première constante peut être normale ou sub-normale, l'augmentation de la C.A. après surcharge décèle avec certitude, la déficience rénale.

Dans l'augmentation de la C.A. après surcharge, le mécanisme physio-pathologique est le défaut d'adaptation à un travail rapide et important du rein malade. L'exagération de « l'inertie rénale », la lenteur exagérée des échanges entre le plasma et l'urine alors que l'azotémie a brusquement augmenté explique les résultats que nous avons rapportés. Seule la persistance de la perméabilité à l'eau, alors que l'excrétion uréique est déjà déficiente pourrait dans certains cas expliquer la non augmen-

tation de la C.A. en période de surcharge. Et ces faits, quoique rares, justifient la notion de l'indépendance des fonctions rénales.

Du point de vue pratique nous proposons d'appliquer notre épreuve de surcharge toutes les fois qu'il est nécessaire de connaître avec précision l'état d'un rein.

Cette technique simple peut, surtout si l'on utilise une semi micro-méthode des dosages de l'urée, donner des renseignements précieux : en n'immobilisant le malade que pendant 2 heures, notre technique peut donner des résultats sur l'état des fonctions uréo et hydro-excrétrices du sujet étudié.

QUESTIONS POSEES PAR LE JURY

I. — Toxicologie de l'alcool éthylique.
II. — La notion d'inertie en biologie.
III. — Les Hormones végétales.

Le Président de Thèse :
VALDIGUIÉ

Le Doyen :
CALVET

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 12 juillet 1948
Le Recteur,
Président du Conseil d'Université
DOTTIN

TABLEAU I

NOM	OBSERVATIONS	U gr o/oo	C gr o/oo	Vol. 24 h.	D gr	C A à jeun	Urée + eau	U gr o/oo	C gr o/oo	Vol. 24 h.	D gr	C A 1 h.	C A 2 h.	C A 3 h.	C A 4 h.	C A
Moren. A	30 ans - abcès post. meliltococcie multiples. Ostéomyélite Malade couché en permanence. Excellent état général	0.21	8.02	1 l. 550	12.43	0.08	15 gr. + 100 cc.	0.61	17.22	1 l. 818	31.30	1 h. 8 0.12				
							14 gr. + 110 cc.	062	32.62	2 l. 438	79.52		2 h. 4 0.067			
								0.63	22.59	1 l. 534	34.65			3 h. 8 0.11		5 h. 6 0.085
							15 gr. + 110 cc.	0.47	16.42	2 l. 352	38.62					
Vid. B	Service Prof. Riser Douleurs lombaires céphalées continues 46 ans Album. : absence Sucre : absence P. S. P. : 50 % 67 kg. - 1 m. 68 Epreuve de Volhard satisfaisante	0.43	18 59	1 l. 704	14.94	0.12	15 gr. + 150 cc.	0.71	16 64	4 l. 968	82.68	1 h. 5 0.087				
								0.68	25.89	1 l. 752	45.36		2 h. 5 0.10			
							15 gr. + 150 cc.	0.85	9.35	1 l. 464	13.68	0.29				
								0.32	6.67	2 l. 553	17.02				4 h. 13 0.11	5 h. 10 0.12
								0.31	7.88	1 l. 488	11.72					
Chien	7 kg.	0.33	75.57	0 l. 205	15.51	0.06	2 gr. + 20 cc.	0.42	58.58	0 l. 392	22.96	0.07				
								0.78	59.80	0 l. 720	43.05		0.09			
								0.63	74.45	0 l. 288	18.44			0.11		
								0.58	69.56	0 l. 118	8.40				4 h. 35 0.16	
								0.43	75.08	0 l. 101	7.64					8 h. 50 0.11

TABLEAU II

NOMS	OBSERVATIONS	U gr o/oo	C gr o/oo	Vol. 24 h.	D gr.	C A à jeun	Urée + eau	U gr o/oo	C gr o/oo	Vol. 24 h.	D gr.	C A 1 h.	C A 2 h	C A 3 h.	C A 4 h
Suj. I	Service Prof. Riser	0.41	20.88	0 l. 312	6.50	0.15	40 gr. + 200 cc.	1.37	37.72	3 l. 480	131.26				0.10
Suj. II	Alcoolique Service Prof. Riser	0.29	7.21	1 l. 728	12.41	0.11	40 gr. + 200 cc.	0.90	23.15	4 l. 680	108.32			0.08	
Suj. IX	Service Prof. Riser	0.32	10.26	1 l. 645	16.87	0.09	15 gr. + 200 cc.	0.70	28.05	1 l. 806	50.65		0.09		
Suj. III	Service Prof. Riser	0.35	6.97	1 l. 776	12.37	0.14	30 gr. + 200 cc.	0.91	15.48	2 l. 736	42.35	0.17			
Suj. IV	Service Prof. Riser	0.33	7.93	2 l. 976	23.59	0.09	30 gr. + 200 cc.	1.04	12.71	5 l. 208	66.2	0.18			
Suj. V	Service Prof. Riser	0.24	4.29	2 l. 78	11.94	0.11	30 gr. + 200 cc. sucrée	1.01	11.73	1 l. 968	23.08	0.25			
Suj. VI	Service Prof. Riser	0.23	3.99	3 l. 72	14.84	0.09	30 gr. + 200 cc. sucrée	0.69	5.95	2 l. 88	17.13	0.24			
Suj. VII	Service Prof. Riser	0.26	6.67	4 l. 368	29.13	0.068	15 gr. + 200 cc.	0.69	10.73	1 l. 68	18.11	0.20			
								0.61	18.74	2 l. 664	49.92		0.09		
Suj. VIII	Service Prof. Riser	0.34	5.54	5 l. 448	30.18	0.09	30 gr. + 200 cc.	0.66	11.36	4 l. 32	49.07	0.11			
								0.64	22.42	3 l. 264	73.21		0.07		
Boa	Néphrose lipoïdique très améliorée					0.09	15 gr. + 200 cc.	0.85	11.31	3 l. 504	39.63	1 h. 3 0.16			
								9.75	14.44	3 l. 072	44.35		2 h. 6 0.12		

TABLEAU III

NOMS	OBSERVATIONS	U gr o/oo	C gr o/oo	Vol. 24 h.	D gr.	C A à jeun	Urée + eau	U gr o/oo	C gr o/oo	Vol. 24 h.	D gr.	C A
Roujo.	Militaire - 20 ans corps étranger dans le genou	0.29	18.26	1 l. 234	22.54	0.067	15 gr. + 110 cc.	0.47	31.42	1 l. 848	58.06	0.058
Sigoil.	Militaire - 20 ans 70 kg. - R. A. S.	0.34	16.47	1 l. 305	21.49	0.08	15 gr. + 110 cc.	0.56	25.97	2 l. 160	56.09	1 h. 10 0.075
Dufou.	Militaire - 20 ans ostéite du doigt	0.61	23.35	2 l. 160	50.44	0.08	15 gr. + 110 cc.	0.66	17.74	3 l. 864	68.56	0.08
Gourg. Verm.	Militaire - 20 ans entorse	0.37	13.91	2 l. 468	34.33	0.074	15 gr. + 110 cc.	0.61	18.64	3 l. 015	56.21	1 h. 04 0.08
Let.	Militaire - 20 ans 78 kg. - 1 m. 75 athlète complet ménisque à enlever	0.32	19.11	1 l. 080	20.64	0.07	15 gr. + 110 cc.	0.52	26.67	1 l. 065	28.41	1 h. 13 0.09
Salg.	Militaire - 20 ans	0.35	24.15	0 l. 830	20.04	0.07	15 gr. + 110 cc.	1.41	25.88	1 l. 440	37.27	1 h. 07 0.23
Ahmed	32 ans - 64 kg. 500 R. A. S.	0.32	12.84	1 l. 522	19.54	0.08	15 gr. + 110 cc.	0.61	18.79	2 l. 712	50.95	0.09
Chrism. Yvonne	20 ans 1/2 - 46 kg. blennoragie en tr. *albuminurie*	0.38	10.15	3 l. 373	34.24	0.08	7 gr. + 75 cc.	0.47	16.52	1 l. 104	18.24	1 h. 13 0.12
Puchn. Myriam	Militaire - 28 ans	0.28	14.63	1 l. 913	27.99	0.060	15 gr. + 110 cc.	0.74	25.82	1 l. 860	48.04	1 h. 05 0.10

TABLEAU IV

NOMS	OBSERVATIONS	U gr o/oo	C gr o/oo	Vol. 24 h.	D gr.	C A à jeun	Surcharge	U gr o/oo	C gr o/oo	Vol. 24 h.	D gr	C A
Canad.	Militaire - 28 ans 70 kg. - 1 m. 72	0.24	14.36	1 l. 584	22.69	0.06(0)	110 cc. eau	0.24	13.78	1 l. 218	16.78	0.06(9)
	Synovite main droite	0.24	12.70	1 l. 661	21.10	0.06(2)	110 cc. + 15 gr. ur.	0.47	21.98	2 l. 703	59.43	0.06(3)
Poi.	Militaire - 20 ans 62 kg. 500 - 1 m. 69 Excellente santé	0.29	25.15	0 l. 730	18.36	0.06(8)	110 cc. eau	0.29	21.65	0 l. 924	20.00	1 h. 7 0.06(7)
							110 cc. eau + 15 gr. ur.	0.54	26.95	2 l. 215	59.71	1 h. 5 0.06(9)
Marc	Militaire - 20 ans pied écrasé	0.26	11.33	1 l. 500	16.99	0.07(7)	110 cc. eau	0.26	11.33	1 l. 537	17.41	0.08
		0.26	13.26	1 l. 584	21.00	0.06(8)	110 cc. eau + 15 gr. ur.	0.57	22.38	1 l. 920	42.97	0.09
Laveran 13	Militaire - 20 ans Parfaite santé	0.30	16.82	1 l. 033	16.86	0.08	110 cc. eau	0.30	6.24	3 l. 482	21.73	0.09
		0.30	15.88	1 l. 674	26.59	0.07	110 cc. eau + 15 gr. ur.	0.60	23.58	0 l. 886	20.89	0.13
Eich.	Militaire - 23 ans 73 kg. - Fracture malléole externe	0.31	21.76	0 l. 738	16.05	0.08(2)	110 cc. eau	0.29	23.95	0 l. 515	12.33	0.08(4)
		0.31	15.86	1 l. 496	23.73	0.07	110 cc. eau + 15 gr. ur.	0.49	19.23	1 l. 600	30.85	0.09
Delat.	Militaire - 20 ans foulure du pied	0.40	18.63	1 l. 368	25.49	0.08	110 cc. eau	0.38	26.37	1 l. 142	30.12	0.06(8)
		0.40	18.79	1 l. 637	30.76	0.07(3)	110 cc. eau + 15 gr. ur.	0.64	25.63	3 l. 451	88.45	0.06(8)

TABLEAU V

NOMS	OBSERVATIONS	U gr o/oo	C gr o/oo	Vol 24 h.	D gr	C A à jeun	Eau sucrée		U gr o/oo	Vol 24 h.	D gr	C A 1 h.
Cozi.	Militaire - 25 ans 68 kg. 8-1-48 : C.A. 0.07/8/ - Urée : 0,37 p. 1.000. Maillard : 8,4 - Glycémie 0,90 p. 1.000	0.35	19.46	1 l. 172	22.31	0.07(9)	110 cc.		19.26	1 l. 063	20.48	1 h. 5 0.08
AT.	Militaire - 20 ans 1 m. 65 Hydartrose du genou	0.33	12.11	2 l. 283	27.64	0.07(8)	110 cc.		5.31	6 l. 768	35.97	0.08
Chog.	Militaire - 20 ans fracture du tibia	0.28	16.31	1 l. 305	21.29	0.06(9)	110 cc.		16.73	1 l. 224	20.48	0.06(9)

TABLEAU VI

NOMS	OBSERVATIONS	U gr o/oo	C gr o/oo	Vol. 24 h.	D gr.	C A à jeun	Surcharge	U gr o/oo	C gr o/oo	Vol. 24 h.	D gr.	C A	C A
Graf.	21 ans - 65 kg. Album. : absence néphrite à 5 ans	0.42	18.84	0 l. 955	17.99	0.10	15 gr. + 150 cc.	0.90	26.57	1 l. 689	44.87	1 h. 2 0.13	
		0 55	24.90	1 l. 489	37.07	0.09	15 gr. + 150 cc.	0.85	26.35	2 l. 283	60.42		2 h. 0.10
Joseph	Enfant 12 ans 31 k. Albumin.. absence rhumatismes	0.26	7.45	1 l. 968	14 66	0.062	7 gr. 75 + 25 cc. 8	0.97	22.82	0 l. 586	13.37		2 h. 15 0.18
Paul	Enfant - 12 ans 31 kg. 900 Albumin. : absence diabète	0.42	5 30	4 l. 920	26.11	0 12	7 gr. 75 + 103 cc.	0.54	9.49	1 l. 280	12.12		2 h. 15 0.19
S.a	Serv. Pr. LEFÈBVRE 47 ans. Cholécisostomie 1 mois 1/2 avant l'épreuve.. Calcul au cholédoque à enlever. Rein : R. A. S.	0.28	10.43	0 l. 940	9 85	0.11	15 gr. + 150 cc. eau + 15 cc. limonade	0.48	20.23	1 l. 019	20.61	1 h. 25 0.11	
Vid. Marius	35 ans - 64 kg. Chute d'une échelle Album. : présence	0 42	22 95	0 l. 841	19 39	0.10	15 gr. + 150 cc. eau + 15 cc. limonade	0.73	23.55	2 l. 829	66.62	1 h. 25 0.09	

TABLEAU VII

NOMS	OBSERVATIONS	U gr o/oo	C gr o/oo	Vol. 24 h.	D gr	C A à jeun	Urée + eau	U gr o/oo	C gr o/oo	Vol. 24 h.	D gr	C A 40'	C A 1 h.	C A 2 h.
Baez.	46 ans - chauffeur Pellagre supposée (?) Hospitalisé depuis 2 mois	0.28	1.93	2 l. 834	5.62	0.18	14 gr. + 110 cc.	0.69	6.80	3 l. 369	22.90	37' 0.20		
Ous.	27 ans - 44 kg. Tuberculose rénale albuminurie massive	0.82	10.18	1 l. 885	19.18	0.19	15 gr. + 150 cc.	1.45	11.42	1 l. 877	21.43			1 h. 25 0.31
Daneb.	63 ans - 84 kg. chancre ancien albuminurie massive	0.89	21.90	1 l. 102	24.13	0.21	18 gr. + 180 cc.	1.20	35.52	0 l. 272	9.66			1 h. 45 0.39
Maam. Benk.	30 ans hyperchlorydrie	0.34	4.49	1 l. 800	8.08	0.18	14 gr. + 140 cc.	0.47	10.40	2 l. 076	21.59	40' 0.12		

TABLEAU VIII

NOMS	OBSERVATIONS	U gr o/oo	C gr o/oo	Vol. 24 h.	D gr.	C A à jeun	Urée + eau	U gr o/oo	C gr o/oo	Vol. 24 h.	D gr.	C A 1 h.
Desp.	42 ans - 69 kg. 800 P. S. P. : 30 % (?) rhumatismes albuminurie	0.36	6 32	2 l. 342	14.81	0 13	200 cc. + 20 gr.	0.71	7.40	3 l. 340	24.72	0.19
Guil.	64 ans - 40 kg. rein flottant Albumine : abs.	0.40	5.71	2 l. 333	13.32	0 12	150 cc. + 15 gr.	0.92	14.63	2 l. 020	29.55	1 h. 05 0.14
Laur. (malade couchée)	70 ans - 60 kg. peau infiltrée aspect myxœdémateux. Masse diffuse animée battements s.-ombilic. Alb. ab.	0.55	6.67	1 l. 922	12.81	0.25	150 cc. + 15 gr.	0.91	8.57	3 l. 066	26.27	1 h. 01 0.23
Z. T.A 26 - 13	73 ans - 35 kg. albuminur. 1 p. 1.000 galop au cœur rhumatismes	1.79	4.57	1 l. 518	6.94	1 05	80 cc. + 9 gr.	2.05	5.13	2 l. 528	13.17	0.80
Alba.	70 ans - 40 kg. Albumine : abs. Oligurie cardiaque tachycardie - constipation opiniâtre abdomen balloné	0.31	11.26	1 l. 003	11.29	0 00	150 cc. + 7 gr.	0.59	10.31	0 l. 576	5.93	0.23
Rol.		0 42	45.40	0 l. 300	13 62	0 00	100 cc. + 10 gr.	0.70	31.80	1 l. 248	39.68	0.10
Car.		0.37	17 61	0 l. 744	13.12	0.11	100 cc. + 10 gr.	0.58	17.41	1 l. 980	34.57	0.10
Me.	50 kg.	0.35	14.27	1 l. 258	17.95	0 00	100 cc. + 10 gr.	0.65	20.17	0 l. 868	17.49	0.13
Grinf.	30 ans - orchite 3 ans avant. Pyurie - Rétrecissement urétral. Albuminurie Cottet : 16.3	0.92	2 03	0 l. 216	0.44	2.7	100 cc. + 10 gr.	1.10	6.38	1 l. 320	8.42	0.53
IZA	78 ans - Adénome de la prostate Blennoragie Cholestérol : 1.40	0.50	4.87	2 l. 574	12.53	0.20	200 cc. + 10 gr.	0.58	6.96	3 l. 475	25.18	0.16
Calm.	60 ans Hypertendue cardiaque glaucome œil droit	0.38	5.32	2 l. 400	12.76	0.15	100 cc. + 10 gr.	0.80	6.05	3 l. 188	24.12	0.23
Frits.	70 ans Albumine : abs.	0.33	4.52	2 l. 776	12.54	0.14	150 cc. + 10 gr.	0.70	7.67	6 l.	46.03	42' 0.14

TABLEAU IX

NOMS	OBSERVATIONS	U gr o/oo	C gr o/oo	Vol. 24 h.	D gr.	C A à jeun	Urée + eau	U gr o/oo	C gr o/oo	Vol. 24 h.	D gr.	C A 1 h.
Grana.	Militaire - 35 ans	0.34	14.72	1 l. 092	16.08	0.09	15 gr. + 110 cc.	0.71	22.94	2 l. 121	48.65	1 h. 14 1.10
Omar.	35 ans - 73 kg. Amputé jambe g. Abcès jambe droite. Bon état général	0.29	8.74	1 l. 809	15.81	0.09	15 gr. + 110 cc.	0.69	17.96	1 l. 932	34.71	0.12
Maam.	45 ans Luxation du coude	0.37	20.10	0 l. 830	16 68	0 09	15 gr. + 110 cc.	0.71	22.18	1 l. 683	37.32	0.12
Ali Ben.	30 ans. Fracture du fémur. Ostéo-synthèse de 3 mois. Aspect œdématié Albumine : abs.	0 33	4.87	4 l. 563	22.22	0 10	15 gr. + 110 cc.	0.67	10.17	4 l. 434	45.11	1 h. 3 0.12
	30 ans - 76 kg. Ménisque g. à enl.	0.47	13 62	1 l. 536	25.53	0 10	15 gr. + 110 cc.	0.68	17.81	3 l. 046	54.25	1 h. 9 1.10
Bourg.	26 ans - 63 kg. Amputé p. la 3me fois 1 an avant. Sulfamidothérap. à hautes doses. Albuminurie. Novar en 45. B. W. négatif Tendance à l'alcoolisme	0.33	11.12	1 l. 550	17.23	0.10	15 gr. + 110 cc.	0.65	24.36	1 l. 275	31.07	1 h. 54 0.11
Biel.	33 ans. Bronchite guérie. Pneumothorax en 45. Albumine : absence.	0.38	6.96	1 l. 47 8	10.29	0 16	15 gr. + 110 cc.	0.48	7.08	2 l. 146	15.19	0.16
Pietrem.	Militaire - 35 ans	0.36	17.76	0 l. 609	10.82	0.12	15 gr. + 110 cc.	0.70	17.02	2 l. 573	43.81	0.11
Requeñ.	40 ans - 72 kg. Maux d'estomac Vertiges. Tendance à l'alcoolisme	0.63	15.17	2 l. 365	35.87	0.13	15 gr. + 110 cc.	0.77	24.84	1 l. 104	27.42	1 h. 10 0.14

TABLEAU X

NOMS	OBSERVATIONS	U gr o/oo	C gr o/oo	Vol. 24 h.	D gr.	C A à jeun	Urée + eau	U gr o/oo	C gr o/oo	Vol. 24 h.	D gr.	C A 1 h.
Bouc.	60 ans - 50 kg. 2 crises d'urémie	1.60	6 25	1 l. 460	9.13	0.75	15 gr. + 150 cc.	2.06	6.52	2 l. 370	15.46	1 h. 7 0.73
	œdème des M. I. albuminurie	1.62	5.96	1 l. 723	10.26	0.73	150 cc. eau seule	1.68	5.58	2 l. 596	14.48	0.64
Ali Bab.	33 ans - 72 kg. 1 m. 75	0.29	9.57	1 l. 786	17.10	0.09	110 cc. eau seule	0.29	10.93	1 l. 963	21.48	0.088
	R. A. S.	0.29	7.32	1 l. 515	11.10	0 12	15 gr. + 110 cc.	0.53	12.70	1 l. 817	23.08	0.13
Enden. Wilhem	Militaire - 26 ans R. A. S.	0.35	9.19	1 l. 954	17.97	0.10	110 cc. eau seule		4.98	1 l. 440	7.17	0.19
Zalienc.	Militaire - 20 ans 72 kg. - 1 m. 63 R. A. S.	0 39	18.57	1 l. 151	20.52	0.09	110 cc. eau seule		23.47	0 l. 840	19.71	0.09
Belleb.	Militaire - 20 ans 71 kg. R. A. S.	0.35	21.49	0 l. 761	16 33	0.09	110 cc. eau seule		22.96	0 l. 842	19 33	1 h. 5 0.08

TABLEAU XI

SUJETS DONT LA CONCENTRATION EST MAXIMA

NOMS	Tableaux	C gr o/oo à jeun	C A	C gr o/oo en surcharge	C A
Vid. Marius	Tab. VI	22.95	0.10	23.55	0.09
Ous.	Tab. VII	10.18	0.19	11.42	0.31
Desp.	Tab. VIII	6 32	0.13	7.40	0.19
Laur.	«	6.67	0.25	8.57	0.23
A.	«	4.57	1.05	5.13	0.80
Alb.	«	11.26	0.09	10.31	0.23
Rol.	«	45.40	0.09	31.80	0.10
Car.	«	17.64	0.11	17.41	0.10
IZA.	«	4.87	0.20	6.96	0.16
Calm.	«	5 32	0.15	6.05	0.23
Frits.	«	4.52	0.14	7.67	0.14
Amar Mo.	Tab. IX	16.62	0.10	17.81	0.10
Blel.	«	6.96	0.16	7.08	0.16
Pietrem.	«	17.76	0.12	17.02	0.11
Bouc.	Tab. X	6.25 5.96	0.75 0.73	6.52 5.58	0.73 0.64
Ali Bab.	«	9.57	0.09	10.93	0.088
Endenb	«	9.19	0.10	4.98	0.19
Belleb.	«	21.49	0.09	22.96	0.08

TABLEAU XII

Sujets dont la concentration est variable

		U	C	Vol.	D	C A	U	C	Vol.	D	C A
Tab. I	Morén. A	0.21	8.02	1 l. 550	12.43	0.08	0.61	17.22	1 l. 818	31.30	0.12
Tab. II	Sujet I	0.41	20.88	0 l. 312	6.50	0.15	1.37	37.72	3 l. 480	131.26	0.10 (4 h.)
	Sujet II	0.29	7.21	1 l. 728	12.41	0.11	0.90	23.15	4 l. 680	108.32	0.08 (3 h.)
	Sujet IX	0.39	10.26	1 l. 645	16.87	0.09	0.70	28.05	1 l. 806	50.65	0.09 (2 h.)
	Sujet III	0.35	6.97	1 l. 776	12.37	0.14	0.91	15.48	2 l. 736	42.35	0.17
	Sujet IV	0.36	7.93	2 l. 976	23.59	0.09	1.04	12.71	5 l. 208	66.2	0.18
	Sujet V		4 2.)	2 l. 78	11.94	0.11	1.01	11.73	1 l. 968	23.08	0.25
	Sujet VII	0.26	6.67	4 l. 368	29.13	0.068	0.69	10.78	1 l. 68	18.11	0.20
	Sujet VIII	0.34	5.54	5 l. 448	30.18	0.09	0.66	11.36	4 l. 32	49.07	0.11
Tab. VI	Graf.	0.42	18.84	0 l. 955	17.99	0.10	0.90	26.57	1 l. 689	44.87	0.13
	Joseph.	0.23	7.45	1 l. 968	14.66	0.062	0.97	22.82	0 l. 586	13.37	0.18
	Paul	0.42	5.30	4 l. 920	26.11	0.12	0.54	9.49	1 l. 280	12.12	0.19
Tab. VII	Baez.	0.23	1.98	2 l. 834	5.62	0.18	0.69	6.80	3 l. 369	22.90	0.20 (37')
	Daneb.	0.39	21.90	1 l. 102	24.13	0.21	1.20	35.52	0 l. 272	9.66	0.39 (1 h. 45)
	Beuk. Maam.	0.34	4.49	1 l. 800	8.08	0.18	0.47	10.40	2 l. 076	21.59	0.12 (40')
Tab. VIII	Gui..	0.49	5.71	2 l. 333	13.32	0.12	0.92	14.63	2 l. 020	29.55	0.19
	Me.	0.35	14.27	1 l. 258	17.95	0.09	0.70	20.17	0 l. 868	17.49	0.13
Tab. IX	Grana.	0.34	14.72	1 l. 092	16.08	0.09	0.71	22.94	2 l. 121	48 65	0.10
	Pomar	0.29	8.74	1 l. 809	15.81	0.09	0 69	17.96	1 l. 932	34.71	0.12
	Maam.	0 37	20.10	0 l. 830	16.68	0.09	0.71	22.18	1 l. 683	37.32	0.12
	Benams.	0.33	4.87	4 l. 563	22.22	0.10	0.67	10.17	4 l. 434	45.11	0.12
	Bourg.	0.33	12.11	1 l. 550	17.23	0.10	0.65	24.36	1 l. 275	31.07	0.11
	Requeñ	0.63	15.17	2 l. 365	35.87	0.13	0.77	24.84	1 l. 104	27.42	0.14
Tab. X	Ali Bab.	0.20	7.32	1 l. 515	11.10	0.12	0.53	12.70	1 l. 817	23.08	0.13

Bibliographie

1. — ACHARD Ch. et CASTAIGNE J. — Œuvre méd.-chirur., 1900, 23, 1.
2. — ALBARRAN. — *Ann. malad. Org. génito-urin.* 1903, août, 174.
3. — AMBARD L. — Physio. norm. et patho. des reins. Paris, Gittler, 1914.
4. — ARCHER et ROBB. — *Quart J. of. Med.*, 1925, 18, 274.
5. — ARCHIBALD R. M. — *J. of. biol. Chem.*, 1945, 157, 507.
6. — BARKER S. B. — *J. of. Biol. Chem.*, 1944, 152, 453.
7. — BEATTIE F. — *Biochem. J.*, 1928, 22, 711.
8. — BOCK (Joseph C.) — *J. of. biol. Chem.*, 1941, 140, 519.
9. — CASTAIGNE. — *Sc. med. pratique*, 1930, 8 et 9, 266.
10. — COTTET J. — *Presse méd.*, 1933, 23, 457.
11. — COTTET J. — *Presse méd.*, 1934, 38, 762.
12. — FEARON W. R. — *Physiol. Rev.*, 1926, 6, 399.
13. — FEARON W. R. — *Biochem. J.*, 1939, 33, 902.
14. — FOSSE R., ROBYN A., FRANÇOIS F. — *Compt. rend. Acad. Sci.*, 1914, 159, 367.

E5. — FOSSE R. — *Ann. Chim.*, 1916, 6, 13.
16. — FOWWEATHER F. S. — *Quart J. Med.*, 1934, 3, 63.
17. — FOWWEATHER F. S. — *Brit. med. J.*, 1934, 2, 49.
18. — GENTZKOW. — *J. biol. Chem.*, 1942, 143, 531.
19. — KING S. E. — *Arch. of. int. Med.*, 1928, 42, 877.
20. — LEGUEN, AMBARD, CHABANIER. — *Arch. urol. Necker*, 1913, I, 2.
21. — MAC LEAN et de WESSELOW. — *Quart. J. Med.*, 1919, 12, 347.
22. — MAC LEAN et de WESSELOW. — *Brit. J. Exp. Path.*, 1920, 1, 53.
23. — MILDRED, ENGEL G., ENGEL F. L. — *J. of. biol. Chem.*, 1947, 167, 535.
24. — MORTON F. et NUSSEY A. M. — *The Lancet*, 1940, avril 6, 636.
25. — NICLOUX et WELTER. — *Compt. rend. Soc.* Biol., 1922, 86, 161.
26. — ORMSBY, ANDREW A. — *J. of biol. Chem.*, 1942, 146, 595.
27. — PASTEUR VALLERY-RADOT et COLL. — *Presse med.*, 1936, 100, 2009.
28. — PASTEUR VALLERY-RADOT, DELAFONTAINE, PORGE. — *Presse med.*, 1938, 102, 30.
29. — PENINGTON G. A. — *Med. J. Anstr.*, 1938, 1, 163.
30. — PETERS J. P. et VAN SLYKE D.D. — *Quant. Clin. Chem. Interpretations*, London, Bailliè-re, 1932.
31. — id. *Methodes.*
32. — PETERS J. P. et VAN SLYKE D.D. — *Quant. clin. Chem. Interprétations*, Baltimore, Will et Williams C°, 1946.

33. — ROWNTREE L. G. et GERAGHTY J. T. — *Arch. of int. Med.*, 1912, 9, 284.
34. — THIVOLLE L. et SONNTAG G. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1941, 22, 1302.
35. — VAN SLYKE D.D. et COPE C.L. — *Proc. Soc. exp. biol. Méd.*, 1932, 29, 1169.
36. — VAQUEZ et COTTET. — *Presse méd.*, 1912, 98, 993.
37. — VOLHARD et BECHER. — Die klinischen Methoden der Nierenfunktion Sprüfung, Berlin et Wien, 1929.
38. — VOLHARD. — Die doppelscitigen hamatogenen Nierenerkran rungen (Handbuch der inneren Medizin begründet von Mohr et Stachelin) 2me édit., Berlin, Springer, 1931.
39. — WIDAL, WEILL A., PASTEUR VALLERY-RADOT. — *Presse med.*, 1914, 59, 565.